ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН РЕБЕНКА

Ю. Е. ВЕЛЬТИЩЕВ

Ю. Е. ВЕЛЬТИЩЕВ

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН РЕБЕНКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕДИЦИНА»
Москва — 1967

УДК 612.015.31-053.2

АННОТАЦИЯ

В монографии освещаются вопросы физиологии и патологии водно-солевого обмена в детском возрасте. Актуальность темы определяется высокой частотой заболеваний, протекающих у детей с выраженными расстройствами водно-солевого равновесия — дегидратацией, отеками, изменениями ионной структуры жидкостей организма. В монографии приводятся данные литературы и результаты наблюдений и исследований, проведенных автором или под его руководством. С современных позиций излагаются сведения о возрастных изменениях водно-солевого обмена и особенностях его регуляции в детском возрасте, описываются важнейшие клинические синдромы, связанные с расстройствами водно-солевого гомеостазиса, и даются практические рекомендации по их лечению. Клинический раздел монографии посвящен характеристике водно-солевого обмена при заболеваниях почек, ревматизме и недостаточности кровообращения, при нарушениях функции коры надпочечников и при токсических состояниях у детей раннего возраста.

Издание может представить интерес для практических врачей-педиатров, а также для специалистов по клинической физиологии и биохимии.

5-3-15
213—67

ПОСВЯЩАЕТСЯ ДОРОГОМУ УЧИТЕЛЮ ПРОФЕССОРУ ГЕОРГИЮ НЕСТОРОВИЧУ СПЕРАНСКОМУ

ВВЕДЕНИЕ

Проблемы биохимии и физиологии тесно переплетаются с клиническими проблемами в современном учении о гомеостазисе — постоянстве внутренней среды живого организма и его регуляции.

Так как в основе обмена веществ и энергии лежат химические процессы и превращения, знание основ клинической и медицинской химии становится в настоящее время ключом к овладению патологией. В этой связи для клинициста приобретает первостепенное значение систематизированное изучение внутренней среды здорового ребенка в возрастном аспекте. Ведь даже при условии нормального развития ребенка педиатру приходится сталкиваться с ее непрерывными изменениями. Известный постулат Клода Бернара о постоянстве внутренней среды как необходимом условии «свободной, независимой жизни» приобретает для детского организма особый смысл: ребенка невозможно представить как взрослого в миниатюре. Это в полной мере относится к его обмену: чем меньше ребенок, тем более напряжены у него многие процессы обмена и тем менее совершенны механизмы регуляции — нервная система, эндокринные железы, почки.

Живой организм, взятый в его целостности, т. е. вместе со средой, в которой он существует, представляет собой не изолированную, но открытую систему, характеризующуюся непрерывным обменом с внешней средой. Важнейшей чертой этой системы является динамическое состояние, при котором поступление, выведение и химические превращения различных компонентов компенсируются в организме так, что содержание их остается относительно постоянным. Последнее положение справедливо и в отношении водно-солевого обмена. Поступление и экскреция воды и солей должны быть так урав-

новешены, чтобы объем жидкостей организма, их осмотическое давление, pH, электролитный состав оставались постоянными. Так как почти все биохимические процессы протекают в водной среде, понятие гомеостазис означает прежде всего постоянство объема и качественного состава жидкостей организма. Расстройства гомеостазиса при различных заболеваниях чрезвычайно разнообразны, и какими бы причинами ни были вызваны нарушения водно-солевого обмена, они накладывают свой отпечаток на клиническую симптоматологию основного заболевания. Поэтому в комплексной терапии должны обязательно предусматриваться меры, направленные на восстановление нарушенного водно-солевого равновесия. Отсюда проблемы, связанные с изучением обмена воды и электролитов, далеко выходят за рамки чисто теоретических. Cort и Fencl указывают, что правильное и обоснованное применение методов, направленных на восстановление нарушенного водно-солевого обмена, позволило за последние 10—15 лет спасти столько же жизней, сколько с помощью всех других средств современной терапии.

Чрезвычайная тяжесть и относительно высокая частота расстройств этого обмена при заболеваниях детского возраста (острые желудочно-кишечные заболевания, болезни почек, ревматизм и недостаточность кровообращения) выдвигают на повестку дня ряд важнейших задач. Прежде всего это необходимость систематизировать разрозненные сведения в литературе о состоянии водно-солевого обмена в различных возрастных периодах.

Новейшие данные из области биохимии, физиологии и патологии этого обмена должны стать достоянием практической педиатрии. Необходим критический обзор современных методов восстановления нарушенного водно-солевого равновесия в организме (борьба с обезвоживанием, лечение отечного синдрома, устранение дефицита солей и т. п.).

В предлагаемой монографии сделана попытка по возможности сжато осветить все эти вопросы на основании данных литературы и собственных исследований автора.

Значительная часть наблюдений проведена на кафедре педиатрии Центрального института усовершенство-

вания врачей, руководимой действительным членом АМН СССР проф. Г. Н. Сперанским и проф. Г. Л. Гамбург, и, кроме того, в детской клинической больнице имени Н. Ф. Филатова на кафедре госпитальной педиатрии II МГМИ (зав.— проф. В. А. Таболин).

В подготовке главы «Водно-солевой обмен при заболеваниях почек» приняли участие младший научный сотрудник ЦИУ М. В. Чудновская и ординатор больницы имени Н. Ф. Филатова В. М. Каретный. Глава «Водно-солевой обмен при недостаточности кровообращения в активной фазе ревматизма» написана совместно с кандидатом медицинских наук А. И. Морозовым. Глава «Нарушения водно-солевого обмена, связанные с дисфункцией надпочечников» написана при активном участии аспиранта кафедры госпитальной педиатрии В. П. Лебедева.

Всем товарищам, принявшим участие в подготовке монографии, автор приносит свою горячую признательность.

Глава I

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН И РОСТ РЕБЕНКА

1. Общее содержание и распределение воды в организме ребенка

Исследование общего содержания воды в организме, особенно in vivo, представляет собой довольно трудную задачу. Самые первые сведения были получены путем высушивания эмбрионов или трупов (Bischoff, 1863). В условиях живого организма для определения общего количества воды используются методы «разведения». Сущность их сводится к следующему. Внутривенным путем вводят вещества, равномерно распределяющиеся во всех жидких средах, и по концентрации этих веществ в крови рассчитывается объем их распределения. Для определения общего количества воды в организме применяют вещества, легко преодолевающие клеточную мембрану,— «тяжелую воду» (ион дейтерия), тритий, а также антипирин, мочевину, сульфаниламидные препараты (Керпель-Фрониус, 1959). Не вдаваясь в подробную характеристику этих методов (пределы ошибок и пр.), нужно подчеркнуть, что получаемые результаты вполне сравнимы.

Изучая содержание воды в организме, ученые установили чрезвычайно интересный факт: по отношению к массе тела общее количество воды по мере роста ребенка уменьшается, и этот процесс продолжается непрерывно до глубокой старости. Однако наиболее бурные темпы «обеднения» организма водой отмечаются в раннем детском возрасте.

По данным Jobs, Swanson, общее содержание воды у эмбриона на 3-м месяце внутриутробной жизни составляет 95,4% веса, у 5-месячного плода — 87,3%, к моменту рождения оно уменьшается до 75,5% веса тела.

Согласно данным Korza, полученным с помощью радиоактивных изотопов (дейтерий), общее содержание воды в организме новорожденных достигает 80% веса тела, однако вполне вероятно, что эта величина несколько завышена в связи с тем, что ион дейтерия частично включается в окислительно-восстановительные процессы и фиксируется в тканях.

Согласно уже установившемуся взгляду, общее содержание воды у новорожденных колеблется в пределах 75—80% веса тела и зависит главным образом от степени зрелости ребенка к моменту рождения. У недоношенных общее содержание воды повышено в связи с большей незрелостью регуляторных механизмов, повышенной гидрофильностью тканей и незначительным содержанием жира. Della Porta, Mussa (1961) установили, что у детей, родившихся с весом 1500—2500 г, общее содержание воды достигает 81—85% веса тела.

Так же как и у взрослых, объем воды у детей подвержен значительным индивидуальным колебаниям, которые определяются различием в содержании жира в организме, индивидуальными качествами тканевых белков, а у детей раннего возраста — характером вскармливания. Еще Czenry подметил, что у детей, находящихся на преимущественно углеводной пище, гидрофильность ткани повышается, отмечается общая пастозность, склонность к развитию экссудативных процессов на коже, слизистых оболочках — так называемое «мучное расстройство питания». Жировая ткань, наоборот, очень бедна водой (в среднем в ней содержится 22% воды и 78% твердых составных частей), поэтому у детей упитанных, с хорошо развитым подкожножировым слоем воды в организме содержится относительно меньше.

Особенно бурными темпами уменьшается содержание воды в первые дни жизни, когда почти у всех новорожденных имеет место физиологическая убыль веса. Это явление связывается с потерями воды через легкие и кожу, с экскрецией ее с мочой и меконием, а также с преобладанием катаболических процессов в организме (распад углеводов и белков). Fisher и др. (1963) обращают внимание на то обстоятельство, что значительная потеря веса (в среднем 8,7%) тела у новорожденных не сопровождается признаками обезвоживания, при этом в первые 72 часа жизни существует тенденция к

экскреции разведенной мочи, другими словами, организм ребенка выводит воду через почки, чего не должно наблюдаться при угрозе обезвоживания. Отсюда, по мнению авторов, вытекает, что ребенок рождается на свет с явлениями физиологической гипергидратации и отрицательный водный баланс в первые дни жизни указывает на уменьшение чрезмерно увеличенного содержания жидкости в организме.

Используя метод разведения тиоцианата натрия, Buonocore, Saggese (1951) установили, что физиологическая убыль веса у новорожденных обусловлена исключительно уменьшением объема внеклеточной (интерстициальной) жидкости.

В табл. 1 приводятся данные о водном балансе в первые дни жизни (по А. Ф. Туру).

Таблица 1

Количество получаемого новорожденными грудного молока и потери жидкости в первые дни жизни (в граммах)

День жизни ребенка	Количество полученного молока	Потери жидкости			Общая потеря жидкости	Потеря веса ребенка
		с мочой	с калом	через кожу и легкие		
1-й	10	48	51	98	197	— 187
2-й	91	53	26	79	158	— 67
3-й	247	172	3	85	260	— 13
4-й	337	226	13	92	331	+ 6

Из таблицы следует, что одной из важнейших причин физиологической убыли веса является недостаточное поступление жидкости в первые 3 дня жизни. Только с 4-го дня водный баланс становится положительным.

При расчетах содержания воды в организме на 1 кг веса создается впечатление, что новорожденные и дети грудного возраста должны лучше противостоять потерям, чем взрослые, ибо на каждую весовую единицу у них приходится значительно больше воды.

Из работ Talbot, Gamble, Crawford и других авторов известно, что обмен веществ растущих организмов со-

стоит в корреляции не с весом, а с поверхностью тела. Величиной поверхности тела пользуются при сравнении некоторых показателей функционального состояния почек — фильтрационной функции, а также почечного плазмотока (Smith), при определении дозировок лекарственных веществ (Г. Фанкони, А. Вальгрен). Известно, что поверхность тела маленьких детей относительно велика по сравнению с их весом, и при перерасчете общего содержания воды в организме объема внутренних жидких сред на стандартную поверхность тела взрослого человека (1,73 м^2) выявляется парадокс: эти величины не больше, а значительно меньше, чем у взрослого.

Действительно, если средний вес новорожденного принять равным 3 кг (поверхность тела 0,20 м^2), то содержание воды в организме составит около 80% веса, т. е. 2,4 л. Если привести эту величину к величине стандартной поверхности тела взрослого человека, то выяснится, что на 1,73 м^2 будет приходиться: $\frac{2{,}4 \times 1{,}73}{0{,}20} = 20{,}7$ л что несравненно меньше общего содержания воды в организме взрослого (35—49 л).

Основываясь на этих данных, Керпель-Фрониус приходит к заключению, что использование поверхности тела в качестве «платформы сравнения» взрослого и ребенка ошибочно. С этим можно согласиться лишь частично. Известно, что обмен веществ и функции кровообращения хорошо коррелируют с поверхностью тела. Несмотря на приведенное выше заключение, Керпель-Фрониус считает возможным сравнение фильтрационной функции почек у детей и взрослых, основываясь на величине поверхности тела. При расчете на стандартную поверхность тела (1,73 м^2) объем внеклеточной жидкости оказывается у ребенка и взрослого почти одинаковым. Различие встретится при расчетах фильтрационной функции почек и объема внутриклеточной жидкости. Что касается клубочковой почечной фильтрации, то пересчет на стандартную поверхность тела лишь подтверждает данные, свидетельствующие о морфологической и функциональной незрелости почечных нефронов у маленького ребенка. Речь об этом пойдет ниже.

Различие в содержании воды у взрослого и новорожденного при расчетах на 1,73 м^2 связано, таким образом, с относительным недоразвитием клеточного сектора.

организма ребенка. Значительная разница величины поверхности тела новорожденного и взрослого (0,2 и 1,73 м^2) завышает вероятность ошибки при расчетах, и более целесообразным, по-видимому, окажется использование в качестве эталона сравнения поверхности, равной 1 м^2.

Согласно результатам исследований, выполненных методом разведения дейтерия и антипирина, содержание воды в течение первых 6 месяцев жизни постепенно снижается с 70—83 до 53—63% веса тела и на протяжении дальнейшего роста колеблется в этих пределах независимо от возраста и пола. Лишь в периоде полового созревания намечаются различия: у юношей имеется тенденция к более высоким цифрам, чем у девушек (Friss, Hansen, 1955; Edelman, 1955).

Если рассматривать жизненные функции организма на клеточном уровне, то оказывается, что жизнедеятельность каждой клетки определяется постоянством ее внутренней среды и среды, окружающей клетку. Обязательным условием существования клетки является доставка к ней всех необходимых веществ и постоянное удаление из нее продуктов клеточного метаболизма. Еще в 20-х годах было выдвинуто представление о 3-камерной структуре жидкостей организма: кровь, интерстициальная жидкость и внутриклеточная жидкость (Schade, 1927). В дальнейшем было установлено, что, хотя химическая структура этих жидкостей различна, все они представляют собой единое целое. Малейшие отклонения в объеме или в содержании химических компонентов во внеклеточной среде немедленно отражаются на количестве и качественном составе внутриклеточной жидкости и наоборот. При этом движение воды в клетку или из клетки определяется не только разницей в осмотическом давлении, как это считалось раньше, но в значительной мере и состоянием клеточного энергетического обмена, а также активными процессами всасывания и секреции. Однако при изложении соответствующих данных использование анатомического подразделения по Schade может оказаться вполне оправданным.

По Edelman и Leibman (1959), водные компоненты организма взрослого человека на основании современных данных могут быть представлены следующим образом (в процентах к весу тела):

А. Вода в плазме	4,5
Б. Вода в межклеточном пространстве	12,5
В. Вода в коллагеновых и соединительнотканных образованиях и в хрящах	4,5
Г. Вода, входящая в костную ткань	4,5
Д. Трансцеллюлярная жидкость (пищеварительные соки, секреты и т. д.)	1,5
Общее количество внеклеточной жидкости	27,5
Общее количество внутриклеточной жидкости	32,5
Всего воды по отношению к весу тела	60,0

Так как внеклеточная жидкость более доступна для исследования, ее структура, количество и качественный состав изучены значительно лучше, чем таковые жидкости, входящей в состав клетки. Если для исследования объемов жидких сред используются различные вещества, то и результаты оказываются различными. Так, по данным Forbes, объем внеклеточной жидкости, установленный путем разведения натрия-24, составляет 28,3%, при использовании тиоцианатов — в среднем 24% (Schwartz). Измерения, проведенные с помощью инулина, выявляют более низкую величину — 16% веса тела (Levitin, Gaudino), а измерения с тиосульфатом натрия — 16,6% (Friss-Hansen).

Такое же различие выявляется и при использовании других веществ (бромиды, маннитол). Условно все вещества, применяемые для определения объема экстрацеллюлярной (внеклеточной) жидкости, можно объединить в две группы: вещества, объем распределения которых приближается к тиоцианатному (24—28% веса тела), и вещества, объем распределения которых приближается к инулиновому (16%). По мнению Керпель-Фрониуса, такое различие определяется сложной структурой внеклеточной жидкости.

Бромиды, натрий, тиоцианаты распределяются по всему объему внеклеточной жидкости, включая соединительнотканные образования, тогда как тиосульфат натрия, инулин, маннитол распределяются исключительно в межклеточной, несвязанной жидкости, не проникая внутрь фибрилл. Поэтому при использовании последних веществ объем внеклеточной жидкости оказывается несколько меньше. Однако нельзя сказать, чтобы радиоактивные изотопы натрия (Na^{22} и Na^{24}) были идеальными для определения объемов, так как известно, что

натрий участвует в обменных процессах клетки, проникает в костную ткань и его роль в организме как исключительно внеклеточного электролита в настоящее время оспаривается.

Внеклеточная жидкость у детей (сокращенно ЭЦЖ), ее структура и качественный состав изучены значительно меньше, чем у взрослых, однако уже имеются данные о динамике ее объема в процессе роста ребенка.

Для исследования объема ЭЦЖ у детей обычно использовался тиоцианат или тиосульфат натрия. Имеются также данные, полученные с помощью натрия-24.

В табл. 2 мы приводим средние данные об объеме распределения тиосульфата натрия, полученные у здоровых детей в различных возрастных периодах (Ю. Е. Вельтищев, А. И. Морозов, 1963). Приведенные данные удовлетворительно согласуются с результатами систематических исследований объема ЭЦЖ у детей различных возрастных групп, проведенных Friss-Hansen, Schreiter и др.

Таблица 2

Средние данные об объеме распределения тиосульфата натрия у здоровых детей

Возраст	Вес в г	Объем ЭЦЖ (в л)	В % к весу тела
Новорожденные . .	3 800	1,55	41,0
6 месяцев	7 000	2,24	30,0
1 год	9 800	2,45	25,0
1—3 года	12 300	3,07	25,0
3—5 лет	16 270	3,81	23,4
5—7 »	23 000	4,91	21,4
7—9 »	30 700	6,41	20,9
9—12 »	34 100	6,50	19,6
12—14 »	40 200	6,98	17,4

Из приведенных данных следует, что абсолютное увеличение объема внеклеточной жидкости, обусловленное

ростом ребенка, отстает от темпов нарастания веса тела и, таким образом, относительный объем ЭЦЖ с возрастом уменьшается. В этом смысле у новорожденных он более чем в 2 раза больше по сравнению с детьми 14 лет или взрослыми, причем наиболее бурные темпы относительного уменьшения отмечаются в грудном и раннем возрасте. Керпель-Фрониус обращает внимание на то обстоятельство, что объем распределения различных веществ у новорожденных почти одинаков: для натрия-24—42,6%, тиоцианата — 41,2%, инулина — 40,0%, тиосульфата — 44,1% веса тела. Сходство получаемых данных объясняется тем, что те структуры соединительной ткани, которые у взрослых непроницаемы для «инулиновой» группы веществ (например, соединительнотканные волокна), у новорожденных вполне преодолимы главным образом в связи с недоразвитием соединительной ткани, в которой почти нет фиксированной жидкости. Этим объясняется значительная гидролабильность детей грудного возраста, заключающаяся в том, что они легко теряют воду при воздействии различных неблагоприятных факторов внешней среды или при заболеваниях и быстро восстанавливают свое водное «хозяйство», если для этого созданы соответствующие условия.

У недоношенных объем внеклеточной жидкости значительно увеличен и тем больше, чем глубже степень недоношенности.

По данным Sandrucci и Mussa (1960, 1961), объем распределения натрия-24 у недоношенных с весом 1420—2240 г составлял 52,2—54,6%, тогда как у доношенных новорожденных эта величина колебалась в пределах 38,9—44,2%.

В связи с тем что кровь (плазма) представляет собой часть внеклеточной жидкости, изменения ее количества, обусловленные возрастом, подчинены аналогичным закономерностям.

Homolka приводит сводные данные литературы, согласно которым объем крови, циркулирующей в организме, в расчете на 1 кг веса составляет у новорожденных 98,3±8,7 мл, у детей грудного возраста — 83,0±10 мл, у детей до 5 лет — 80 мл, у взрослых — 77,7 мл (у мужчин) и 66,1 мл (у женщин). Внутриклеточная жидкость мало доступна для прямого измерения,

ее объем обычно выражается разницей между общим содержанием воды и объемом внеклеточной жидкости.

Если суммировать в виде сводной таблицы многочисленные и широко варьирующие данные литературы о соотношении жидких сред организма, то у детей различного возраста мы получим следующую картину (табл. 3).

Таблица 3

Общее содержание воды, объем внеклеточной и внутриклеточной жидкости в различных возрастных периодах (в среднем в процентах к весу тела)

	Общее содержание воды	Внеклеточная жидкость	Внутриклеточная жидкость
Эмбрион 2 месяцев	95	—	—
Плод 5 месяцев	87	—	—
Новорожденный	80	40—50	30—40
Ребенок 6 месяцев . . .	70	30—35	35—40
» 1 года	65	25	40
» 5 лет	62	22	40
Взрослый	60	20	40

Приведенная таблица не отражает индивидуальных колебаний рассматриваемых величин, так как в ней преследуется другая цель — проиллюстрировать характерную тенденцию к уменьшению общего содержания воды, которое осуществляется за счет внеклеточной жидкости. Количество воды внутри клеток по отношению к весу тела в процессе роста ребенка практически не изменяется. Влияние возраста особенно ярко выражено на первом году жизни, тогда как у более старших детей темпы относительных сдвигов между основными компонентами жидкой среды значительно замедляются.

Таким образом, в процессе роста ребенка соотношение между объемами клеточной и внеклеточной жидкости изменяется: «клеточная масса увеличивается за счет окружающей ее среды» (Hungerland).

2. Внеклеточная жидкость

а) Ионный состав внеклеточной жидкости

Для нормальной жизнедеятельности организма огромное значение имеет не только количество, но и качественный состав жидкости, омывающей клетки. Через эту жидкость клетки получают строительные материалы и питательные вещества, она обеспечивает физико-химические условия для функционирования клеток (температура, осмотическое давление, pH, концентрация органических и неорганических соединений). В сущности внеклеточная жидкость представляет собой ту «внутреннюю среду» организма, постоянство которой Клод Бернар считал одним из главных условий жизни.

Практически качественный состав внеклеточной жидкости выясняется при исследовании плазмы, или сыворотки крови, которая является ее частью.

Интерстициальная жидкость и лимфа отделены от плазмы крови полупроницаемой капиллярной мембраной, ограничивающей выход белка за пределы сосудистого русла и свободно проходимой для воды, электролитов и различных продуктов обмена (глюкоза, аминокислоты, различные азотсодержащие соединения и пр.). Наличие полупроницаемой мембраны между сосудистым и интерстициальным пространством обусловливает некоторые различия в распределении электролитов, потому что молекулы белка в плазме крови ведут себя как анионы.

Важнейшими катионами внеклеточной жидкости являются натрий, калий, кальций и магний. Этим электролитам соответствуют анионы хлора, бикарбоната, ортофосфата, сульфата. Часть катионов в ЭЦЖ связана с органическими кислотами и белком.

Концентрации катионов и анионов во внеклеточной жидкости уравновешены таким образом, что ее реакция несколько сдвинута в щелочную сторону (pH 7,4), другими словами, вне клеток имеется некоторый избыток оснований.

До недавнего времени было принято выражать содержание электролитов в биологических жидкостях в простых весовых единицах — миллиграмм- и грамм-процентах, однако при биохимическом исследовании по-

казателей водно-минерального обмена приходится иметь дело не с молекулами, а с ионами диссоциированных соединений. Как известно, все вещества, в частности электролиты, реагируют друг с другом в таких весовых количествах, которые пропорциональны их эквивалентам. Если среднее содержание натрия в сыворотке крови, выраженное в процентных весовых единицах, составляет 330 мг%, а хлора — 360 мг%, то было бы неправильно говорить о том, что содержание хлора в данном случае выше уровня натрия. При переходе к эквивалентным соотношениям положение меняется, что будет вполне понятно, если мы примем во внимание эквивалентные веса данных соединений (натрия — 23, хлора — 35,5 округленно). А так как эквивалентный вес хлора значительно выше, чем натрия, его содержание в сыворотке крови при пересчете в миллиграмм-эквиваленты окажется ниже. Для того чтобы вычислить содержание электролитов в эквивалентных единицах, необходимо умножить концентрацию данного вещества в миллиграмм-процентах на 10 (тем самым определяется весовая концентрация в 1 л раствора). Полученное произведение делят на атомный вес данного вещества (для одновалентных ионов), а затем на валентность (для многовалентных).

Напомним, что эквивалентом элемента называется его весовое количество, соединяющееся с 1,008 (округленно с 1), весовой частью (грамма) водорода или замещающее его в соединениях; миллиэквивалент реагирует с 0,001 г водорода. Соответствующий пересчет для электролитов внеклеточной жидкости представлен в табл. 4.

Gamble (1947) предложил выражать концентрацию электролитов в биологических жидкостях графически в виде диаграммы, которая получила название ионограммы (рис. 1).

Важнейшие катионы плазмы представлены на левой половине ионограммы, справа графически изображены анионы. Пунктиром над ионограммой обозначаются неэлектролиты — глюкоза, мочевина, не имеющие электрического заряда, но оказывающие влияние на общий уровень осмотического давления во внеклеточной жидкости. Ионограмма позволяет быстро оценить общее содержание электролитов в исследуемой жидкости (осмо-

Таблица 4

Пересчет электролитов от простых весовых единиц к эквивалентным

Катионы, анионы	Содержание в мг% (в среднем для различных возрастов)	Расчет	Общая формула	Содержание в м-экв/л
Натрий . . .	330	$\frac{330 \times 10}{23}$	мг% × 0,435	144
Калий . . .	18	$\frac{18 \times 10}{40}$	мг% × 0,25	4,5
Кальций . .	10	$\frac{10 \times 10}{40} \times 2$	мг% × 0,5	5
Магний . . .	2,4	$\frac{2,4 \times 10}{24}$	мг% × 0,833	2
Хлор	360	$\frac{360 \times 10}{3,5}$	мг% × 0,286	103
Неорганический фосфор . .	4	$\frac{4 \times 10}{31} \times 1,8$	мг% × 0,581	2,34
Бикарбонаты .	50 об.% CO_2	$\frac{50}{2,24}$	об.% × 0,45	22,5
Белок	7 г%		г%белка × × 2,46	17,2

тическая гипертония, гипотония, изотония), а также соотношение важнейших компонентов. В таком виде некоторые лаборатории выдают результаты исследования биологических жидкостей. Состав внеклеточной жидкости, включая интерстициальную и трансцеллюлярную жидкость (пищеварительные соки, спинномозговая жидкость), у взрослого человека представлен в табл. 5.

Натрий неравномерно распределен в организме человека и сосредоточен главным образом во внеклеточной жидкости и в костях, тогда как внутри клеток его содержание не превышает 2,5% от общего количества, имеющегося в организме (Siegenthaler, 1961). Концентрация натрия в плазме (сыворотке) крови мало меняется в зависимости от возраста ребенка и колеблется в пределах 310—350 мг% или 135—152 м-экв/л (А. Ф. Тур, А. Э. Фридман, Й. Тодоров и др.).

В наших исследованиях у здоровых новорожденных содержание натрия в сыворотке крови составило 300—350 мг% (130—152 м-экв/л), у детей 2 месяцев — 3 лет — 310,5—362 мг% (Ю. Е. Вельтищев, Н. М. Златковская, М. Г. Фельдман, 1961). По данным В. М. Каретного (1964), у детей первого года жизни среднее содержание натрия в плазме крови составило 145,2 м-экв/л. По А. И. Морозову, содержание натрия в сыворотке крови у детей 5—14 лет колеблется в пределах 140—151 м-экв/л при среднем значении 145,5 м-экв/л.

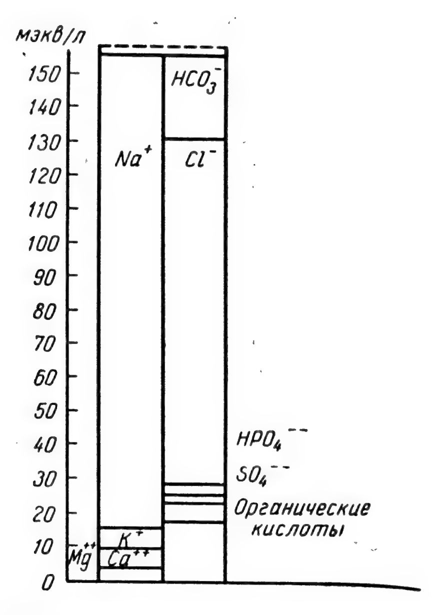


Рис. 1. Нормальная ионограмма сыворотки крови.

В связи с особенностями распределения натрий обеспечивает постоянство осмотического давления только во внеклеточной жидкости, чем отличается от таких осмотически активных веществ, как глюкоза, мочевина и других неэлектролитов. Эти вещества легко преодолевают клеточную мембрану, в связи с чем при их поступлении осмотическое давление повышается как внутри,

Таблица 5

Электролиты внеклеточной и трансцеллюлярной жидкости взрослого (по Darrow)

	HCO_3	Cl	Na	K	Ca	Mg	Вода (в %)
	м-экв/л						
Сыворотка крови	25	100	142	4,3	2,5	1,7	94
Интерстициальная жидкость	28	111	145	3,3	1,6	1,2	99,3
Ликвор	21	125	147	2,8	1,7	—	99,3
Желудочный сок	—	145	20	8,0	—	—	99,3
Желчь	38	108	140	8,0	—	—	99,0
Кишечный сок	30	110	138	5,0	—	—	99,3

так и вне клеток. Сдвига воды при этом не происходит, тогда как при поступлении натрия отмечается подъем осмотического давления преимущественно во внеклеточной жидкости, что обусловливает сдвиг воды из клеток во внеклеточное пространство.

В связи с этим осмотическое давление, создающееся за счет электролитов, часто называют эффективным в отличие от общего осмотического давления, обусловленного как электролитами, так и неэлектролитами.

Ионы натрия участвуют в химической регуляции кислотно-щелочного равновесия (бикарбонатная и фосфатная буферные системы). Они необходимы для процессов передачи возбуждения по нервному волокну и определяют состояние нервно-мышечной возбудимости. В последнее время усиленно изучают роль натрия в регуляции сосудистого тонуса, а в связи с этим и в патогенезе гипертонической болезни (А. Л. Мясников, М. М. Мендельсон).

Известно, что натрий сенсибилизирует симпатический отдел нервной системы и потенцирует действие адреналина.

Значительные количества натрия сосредоточены в костях, которые играют роль депо при потерях внеклеточного натрия. 1 кг костной ткани содержит около 200 м-экв. натрия (Polaček). Экскреция натрия осущест-

вляется главным образом почками и находится под непосредственным контролем нейро-гормональной системы.

Присутствие в плазме и ЭЦЖ значительного количества электролитов и кристаллоидов (глюкоза, мочевина и пр.) обеспечивает высокое осмотическое давление этих жидкостей — 7,2—7,7 атм. Так как натрий является доминирующим катионом ЭЦЖ, изменения в его содержании можно рассматривать как выражение общего нарушения изотонии внеклеточной жидкости (А. Г. Гинецинский, Керпель-Фрониус, Prader, Gamble и др.). Таким образом, по содержанию натрия в сыворотке можно судить об осмотической гипо-, изо- и гипертонии.

Хлор является важнейшим анионом внеклеточной жидкости и вместе с катионом натрия обеспечивает постоянство осмотического давления. Его концентрация в крови колеблется во всех возрастных периодах в пределах 340—385 мг%, или 96—108 м-экв/л. При заболеваниях, сопровождающихся расстройством водно-минерального обмена, нормальное соотношение ионов натрия и хлора во внеклеточной жидкости нередко нарушается (например, гипохлоремический алкалоз, при котором уровень натрия остается нормальным). Поэтому существующие и доныне рекомендации по определению хлоридов (в сущности хлора) следует считать неправильными. При биохимическом исследовании содержание натрия и хлора следует устанавливать раздельно.

В последние годы для диагностики муковисцидоза (кистозный фиброз поджелудочной железы) приобрело значение исследование содержания хлора в отделяемом потовых желез.

По данным Houstek, Vavrova (1965), у детей 1—3 лет концентрация хлора в поте в среднем составляет 22,3± ±7,2 м-экв/л, у детей 3—9 лет — 27,9±10,1 м-экв/л и в возрасте 9—15 лет — 28,4±10,6 м-экв/л. По данным тех же авторов, при кистозном фиброзе поджелудочной железы содержание хлора в поте повышается до 200 м-экв/л.

Калий. Роль внеклеточного калия в поддержании осмотического давления ЭЦЖ невелика вследствие низкого содержания этого электролита в плазме и интерстициальной жидкости. Несмотря на это, уровень калия в плазме (сыворотке) крови представляет собой физио-

логическую константу, изменение которой при патологии тяжело переносится организмом.

Содержание калия в плазме (сыворотке) крови у детей почти всех возрастных групп колеблется в пределах 16—22 мг% (4—5,5 м-экв/л). У новорожденных, согласно нашим исследованиям, имеют место более высокие цифры (18,2—26 мг%, или 4,55—6,5 м-экв/л). У детей первого года жизни, по данным В. М. Каретного, уровень калия варьирует в пределах 4—5,4 м-экв/л, в возрасте от 2 месяцев до 3 лет — в диапазоне 16,2—22,4 мг%, или 4,0—5,7 м-экв/л (Ю. Е. Вельтищев и соавторы). По данным А. Э. Фридман, содержание калия в сыворотке крови здоровых детей 6—9 лет составляет 14,43—19,5 мг% (3,6—4,87 м-экв/л).

Физиологическая роль калия в настоящее время хорошо изучена. Все энергетические и электрофизиологические процессы в организме протекают с изменением ионной концентрации этого электролита внутри и вне клеток. Калий стимулирует образование ацетилхолина и, следовательно, его присутствие необходимо для нормальной деятельности нервных синапсов (Д. Е. Альперн). Ионы калия вместе с ионами натрия участвуют в проведении нервного импульса (А. Г. Пасынский). Калий активизирует аденозинтрифосфатазу и входит в состав креатинфосфата. Следовательно, синтез и распад богатых энергией фосфорных соединений, другими словами, аккумуляция и высвобождение энергии в организме происходят при участии ионов калия. Значительные количества энергии расходуются при мышечной работе, следовательно, калий необходим для деятельности мышц, особенно миокарда (Pendl, Szent-György). Установлено, что синтез белка и отложение гликогена происходят с поглощением ионов калия. Недостаток их резко тормозит анаболические процессы.

Rodeck в этой связи указывает, что ферментативные процессы обмена углеводов прекращаются при дефиците калия в организме.

Kühns и Weber приводят следующие соотношения: при синтезе 1 г белка связывается приблизительно $^1/_2$ м-экв. (20 мг) калия и 3 г воды; отложение 1 г гликогена происходит с поглощением $^1/_3$ м-экв. (13 мг) калия. Отсюда обязательной предпосылкой эффективности диетотерапии, целью которой является восстановление

веса ребенка (например, при гипотрофии), служит достаточный запас калия в организме.

При голодании в связи с потерями белка и истощением запасов гликогена теряются соответствующие количества калия. Однако потери этого электролита могут быть непропорциональны потерям белка и углеводов, что отмечается при введении кортикостероидов, применении препаратов диуретического действия, при введении больших количеств глюкозо-солевых растворов, а также при заболеваниях почек, желудочно-кишечного тракта, надпочечников. В связи с дефицитом калия значительные количества натрия перемещаются из внеклеточного пространства в клетки.

Кальций и фосфор — важнейшие структурные компоненты человеческого тела. В костях сосредоточено свыше 90% запасов этих веществ, имеющихся в организме. Рост ребенка, процессы минерализации костей предъявляют повышенные требования к системам, регулирующим обмен кальция и фосфора. Недостаточное поступление витамина D, расстройства функции паращитовидных желез и почек — все это ведет к тяжелым нарушениям фосфорно-кальциевого обмена с теми последствиями, которые хорошо знакомы педиатрам,— остеомаляцией, рахитом, спазмофилией и гиперкальциемией.

Содержание кальция в плазме (сыворотке) крови считается физиологической константой, так как даже незначительные сдвиги могут вести к серьезным нарушениям деятельности важнейших систем организма. По Homolka, общее содержание кальция в сыворотке крови подвержено следующим возрастным изменениям:

Недоношенные	8,27 ± 0,1	мг%
Новорожденные	7,5 —13,9	»
Грудные дети	10,5 —12	»
Дети старшего возраста	10 —11,5	»
Взрослые	8,2 —11,6	»

Установлено, что находящийся в плазме кальций состоит из трех фракций: 1) свободных ионов кальция, 2) кальция, связанного с белком, 3) неионизированного кальция. При нормальной pH крови приблизительно половина общего количества кальция диссоциирована. Известно, что ионы кальция вместе с другими ионами, присутствующими в ЭЦЖ, оказывают влияние на нерв-

но-мышечную возбудимость в соответствии с формулой:

$$\frac{K^{+} + Na^{+} + OH}{Ca^{++} + Mg^{++} + H^{+}}.$$

Данное соотношение находит подтверждение и в клинической практике: уменьшение содержания кальция при наличии алкалоза сопровождается резким повышением нервно-мышечной возбудимости, появлением симптомов Хвостека, Труссо и т. п., как это, в частности, бывает при рахитогенной спазмофилии. Если гипокальциемия сочетается с ацидозом (увеличение H^{+}-ионов), соотношение ионов в целом меняется мало. Кроме того, степень диссоциации кальция при ацидозе повышается так, что даже при снижении уровня кальция до 5 мг% нервно-мышечная возбудимость может оставаться нормальной (Cort). Поэтому крайне редко возникает состояние тетании при хронической почечной недостаточности, хотя общее содержание кальция в сыворотке крови больных может быть значительно снижено.

Ионы кальция — важнейший компонент свертывающей системы крови. Свойство кальция уплотнять капиллярные мембраны используется с лечебной целью при нарушениях сосудистой проницаемости.

Принимая во внимание плохую растворимость солей кальция в водной среде, следует подчеркнуть, что плазма крови и интерстициальная жидкость представляют собою «перенасыщенные» растворы кальциевых солей. Поэтому даже при незначительном повышении уровня кальция существует реальная угроза отложения его солей в тканях (Т. Л. Изумрудова, В. А. Власов, Wilkins), особенно если при этом имеют место сдвиги pH среды.

Снижение уровня белка и повышение содержания фосфора, например при диффузном гломерулонефрите, сопровождается выраженной гипокальциемией с развитием почечного рахита.

Таким образом, правильные выводы о состоянии кальциевого обмена можно сделать лишь при условии одновременного исследования уровня общего кальция, неорганического фосфора, общего содержания белка и pH сыворотки крови.

Изменения в содержании кальция находят отражение на электрокардиограмме: при гиперкальциемии (выше 13 мг%) укорачивается интервал *S—T*; снижение

уровня кальция выражается в удлинении этого интервала и электрической системы (*QRST*).

Содержащийся в организме человека фосфор представлен главным образом ортофосфорной кислотой и различными ее эфирами. Условно все эти соединения можно подразделить на следующие группы:

1. Неорганический фосфор — ион HPO_3 — и фосфаты, входящие в состав костных апатитов.

2. Органический фосфор — фосфорные эфиры: гексозофосфаты, пентозофосфаты, глицерофосфаты и т. п.

3. Липоидный фосфор, входящий в состав фосфатидов — лецитина, сфингомиелина, кефалина.

4. Фосфор нуклеиновых кислот.

Содержание важнейших фракций фосфора в сыворотке крови у детей представлено в табл. 6.

Таблица 6

Содержание важнейших фракций фосфора в сыворотке крови у детей (по Homolka)

Возраст	Ед. измер.	Неорганический фосфор	Липоидный фосфор	Общий фосфор
Новорожденные	мг%	4,2 — 8	2,4 ± 1,3	—
	м-экв/л	2,4 — 4,6	—	—
Грудные дети	мг%	4 — 7	3 — 7	5—14
	м-экв/л	2,3 — 4,2	—	—
Взрослые	мг%	2 — 5	5—13	8—18
	м-экв/л	В среднем 2	—	—

В плазме крови 20% ионов фосфата представлены однозамещенными (NaH_2PO_4) и 80% — двузамещенными соединениями (Na_2HPO_4). Fanconi указывает, что в противоположность уровню кальция в крови, представляющему собой физиологическую константу, изменения в содержании фосфора в широком диапазоне не вызывают каких-либо клинических явлений.

Физиологическое значение фосфора определяется не только тем, что он входит в состав различных тканей (костной, нервной), но также исключительно важной ролью, которую играют фосфаты в обмене энергии. Аккумуляция энергии сопряжена с образованием макро-

эргических соединений фосфорной кислоты с креатином, аденозином и некоторыми другими веществами. При участии фосфорной кислоты происходит гликолиз и синтез гликогена, осуществляется обмен жиров и липоидов. Фосфорная кислота входит в состав дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот, обеспечивающих синтез белков и воспроизведение клеток.

Наибольшее значение для процессов минерализации кости имеет неорганический фосфор. Некоторые авторы (К. А. Святкина, Fanconi, Howland) большое клиническое значение придают коэффициенту: кальций сыворотки крови (в мг%), умноженной на неорганический фосфор (в мг%). У здорового ребенка он должен быть не менее 40. При рахите этот коэффициент колеблется в пределах 30.

До недавнего времени основным регуляторным фактором в обмене кальция и фосфора считались физико-химические свойства фосфорно-кальциевых солей: степень диссоциации, растворимость в воде и т. д. Действительно, растворимость солей кальция находится в прямой зависимости от pH: кислая среда в кишечнике улучшает всасывание солей кальция, тканевый ацидоз способствует растворению фосфорно-кальциевых комплексов.

За последние десятилетия накопились бесспорные данные, свидетельствующие о том, что регуляция фосфорно-кальциевого обмена находится под непосредственным контролем нейро-эндокринной системы, при этом в центре внимания физиологов и клиницистов находятся три фактора: гормон паращитовидных желез, витамин D, почечные канальцы (рис. 2).

Гормон паращитовидных желез оказывает непосредственное влияние на обмен кальция в костной ткани и регулирует секрецию фосфатов в почечных канальцах. По Albright, паратгормон усиливает канальцевую секрецию фосфора; механизм его действия автор представляет себе следующим образом: гиперфосфатурия — гипофосфатемия — уменьшение коэффициента Ca×P — мобилизация кальция из кости — гиперкальциемия — гиперкальциурия.

По выражению Fanconi, паращитовидные железы поддерживают уровень кальция в плазме так же, как термостат поддерживает температуру.

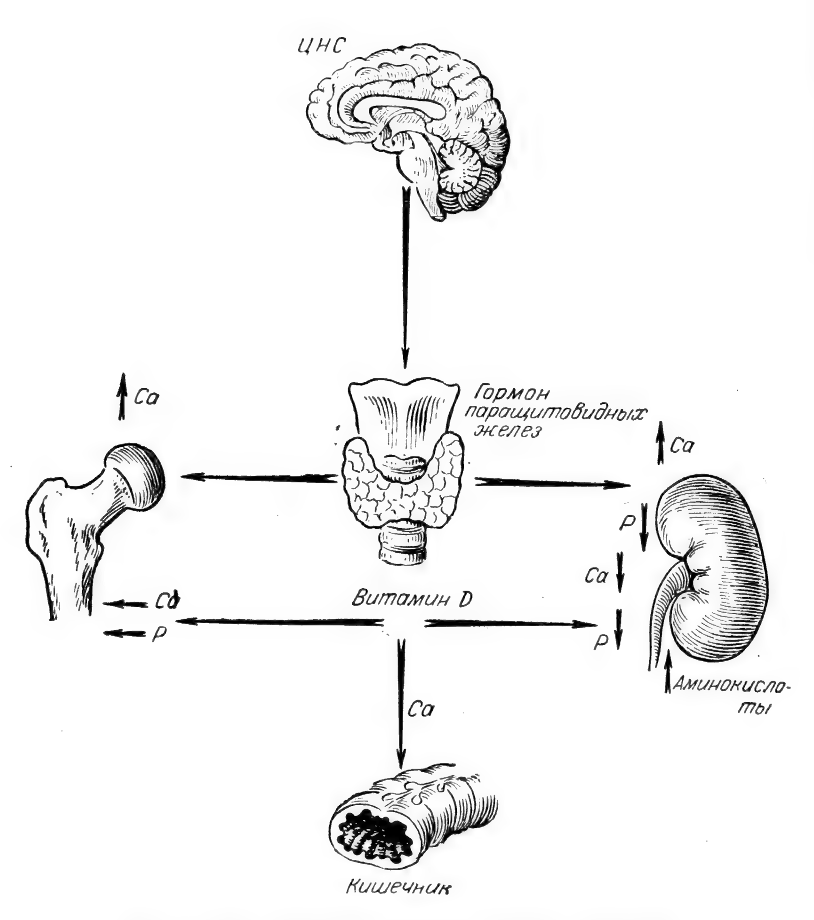


Рис. 2 Схема регуляции обмена кальция и фосфора.

Newman и сотрудники обнаружили, что под влиянием паратгормона в костной ткани образуются избыточные количества лимонной кислоты. В дальнейшем было установлено, что паратгормон инактивирует дегидразу лимонной кислоты и таким образом препятствует ее преобразованию в цикле Кребса. При этом значительная доля глюкозы идет на образование лимонной кислоты (И. М. Воронцов). В ее присутствии растворимость солей кальция повышается, и он вымывается из кости.

Витамин D в отношении влияния на костную ткань действует как антагонист паратгормона: он способствует фиксации фосфорно-кальциевых солей на органической матрице. Витамин D ускоряет процессы всасывания кальция в кишечнике. По Fanconi, витамин D повышает степень диффузии ионов кальция через клеточные мембраны. Имеются указания, согласно которым под влиянием витамина D усиливается реабсорбция аминокислот в почечных канальцах (de Toni).

Установлено, что при недостатке витамина D хрящевая ткань не способна окислять пировиноградную кислоту (Ньюмен и Ньюмен). Предполагают, что от присутствия витамина D зависит активность карбоксилазы, важнейшим коэнзимом которой является тиамин-пирофосфат. Под влиянием этого фермента обеспечивается переход пировиноградной кислоты в лимонную.

Все это лишь отдельные звенья сложной регуляции фосфорно-кальциевого обмена, которые пока еще трудно объединить в общую систему. Уже появились указания, что цитратный путь не является единственным средством транспорта кальция. В последние годы усиленно обсуждается роль, которую играют в этом процессе гормоны коры надпочечников. Известно, что в больших дозах кортикостероиды выступают как антагонисты витамина D, в малых — улучшают оссификацию костной ткани.

Новые данные о регуляции фосфорно-кальциевого обмена поставили в центре внимания клиницистов значение процессов окислительного фосфорилирования и образования АТФ для процессов образования кости.

Содержание **магния** во внеклеточной жидкости невелико. По данным М. В. Чудновской, оно составляет у детей старшего возраста 1,6—2 мг%, или 1,13—1,84 м-экв/л. Homolka приводит такие же данные для детей всех возрастных групп, включая грудной и ранний детский возраст.

Участвуя в важнейших жизненных процессах, магний биологически тесно связан с ионом кальция. Оба электролита определяют состояние нервно-мышечной возбудимости, при этом кальций стимулирует синтез ацетилхолина, а магний тормозит его. Магний принимает участие в обмене фосфорных макроэргических соединений (расщепление АТФ), входит в состав различных ферментных систем — гексокиназы, фосфоглюкомутазы, фер-

ментов цикла лимонной кислоты (Й. Тодоров). Магний необходим для синтеза холестерина и является важнейшим компонентом обмена нуклеотидов. Более половины магния, содержащегося в плазме, находится в ионизированном состоянии, с белками связано около 35% магния: с альбуминами — 32%, с глобулинами — 3% (по Walser). Около 50% магния депонировано в костях, в связи с чем дефицит этого электролита развивается только при тяжелых нарушениях обмена. Значительные количества магния находятся в клетках.

Влияние желез внутренней секреции на обмен магния находится в стадии изучения. Установлено, что увеличение продукции гормона паращитовидной железы влечет за собой отрицательный магниевый баланс. После удаления железы, напротив, баланс на некоторое время становится положительным. Однако пока неясно, являются ли эти воздействия на обмен прямыми или косвенными.

б) Кислотно-щелочное равновесие и буферные системы внеклеточной жидкости

Все процессы в живом организме протекают при определенной оптимальной реакции среды, постоянство которой поддерживается сложной системой регуляции кислотно-щелочного равновесия. Под кислотно-щелочным равновесием в первую очередь подразумевается соотношение водородных (H) и гидроксильных (OH) ионов, причем во внеклеточной жидкости преобладают ионы OH.

В связи с этим кислотно-щелочное равновесие в организме устанавливается в слабо щелочной среде: pH внеклеточной жидкости колеблется в очень узких пределах 7,35—7,45, в то время как при патологии крайние значения редко достигают 6,8—7,8.

Постоянство реакции внутренней среды поддерживается целой системой регуляторных механизмов, важнейшими звеньями которой являются:

а) бикарбонатная буферная система,

б) газообмен в легких,

в) буферная система гемоглобина, белков плазмы, фосфатная буферная система,

г) тканевые буферные системы, депо оснований,

д) дистальные отделы почечных канальцев, регулирующие реабсорбцию кислот и оснований.

Напомним, что буферными растворами называются такие растворы, pH которых не изменяется при добавлении оснований или кислот. Образующаяся в результате биологического окисления углекислота в водной среде превращается в угольную кислоту:

$$H_2O + CO_2 \rightarrow HHCO_3,$$

которая частично диссоциирует на H^+ и HCO_3^-. Значительное количество HCO_3^- связано с основаниями плазмы, главным образом с натрием.

Таким образом, в крови одновременно существуют угольная кислота и ее соль, причем между ними устанавливается строго постоянное взаимодействие:

$$\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3} = \frac{1}{20} = \text{const}.$$

По Gasselbalch-Henderson, из этого соотношения непосредственно можно вывести значение pH плазмы. Увеличение этой дроби свидетельствует об ацидозе, ее уменьшение рассматривается как признак алкалоза.

Наряду с бикарбонатной буферной системой в плазме крови существуют буферные системы органических кислот (органические кислоты и их соли), фосфатов (однозамещенный и двузамещенный фосфат натрия), однако значение этих двух систем сравнительно невелико.

Таким образом, часть катионов плазмы (натрий, калий и др.) связана с анионами сильных кислот (например, с ионом хлора), в связи с чем их иногда называют «фиксированными» или связанными основаниями (fixe base). Другая часть находится в связи с анионами слабых кислот — таких, как угольная. Эти катионы могут быть использованы для нейтрализации более сильных кислот, образующихся в организме, и поэтому определяются как буферные основания (buffer base).

Мощной буферной системой крови является буферная система гемоглобина.

Процессы газообмена в легких и тканях, связывание и отдача кислорода и CO_2 сопряжены с непрерывными колебаниями кислотно-щелочного равновесия, которые, однако, не выходят за физиологические пределы. Значительную роль при этом играет обмен ионов между плаз-

мой и эритроцитами, известный в литературе как «эффект Амбурже».

Восстановленный гемоглобин представляет собой слабую кислоту, связанную в эритроцитах с ионами калия. Углекислота, поступающая из тканей, при участии карбоангидразы превращается в угольную кислоту, бо-

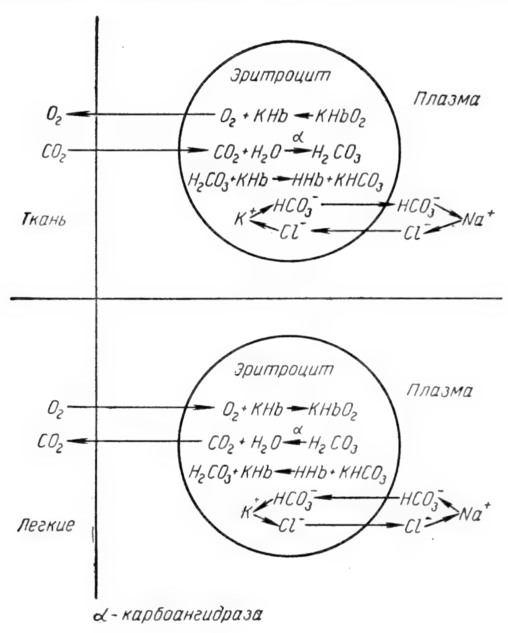


Рис. 3. Схема, иллюстрирующая роль эритроцитов в поддержании кислотно-щелочного равновесия во внеклеточной жидкости.

лее сильную, чем восстановленный гемоглобин. В результате образуется $KHCO_3$. Мембрана эритроцита проницаема для ионов HCO_3, но непреодолима для калия. Бикарбонаты свободно переходят в плазму, а их место в эритроците замещает ион хлора, для которого мембрана клетки не представляет существенной преграды. Таким образом, в плазме вместо молекулы CO_2 появляется HCO_3^-, увеличивающий буферные свойства плазмы. В легких происходит обратный процесс, так как окисленный гемоглобин обладает свойствами более сильной кислоты, чем угольная (рис. 3). Выражен-

ными буферными свойствами обладают белки плазмы крови и тканевые белки, которые при различных условиях ведут себя как амфолиты. Объясняется это одновременным наличием в молекуле белка карбоксильных групп и аминогрупп, которые в изоэлектрической точке равномерно диссоциированы, т. е. количество COO^- эквивалентно количеству H^+.

При сдвиге реакции среды в кислую сторону (т. е. при угрозе ацидоза) молекулы белка ведут себя как основания и, наоборот, сдвиг реакции среды в щелочную сторону обусловливает преобладание COO^-. При pH 7,4, т. е. при слабо щелочной реакции в плазме и внеклеточной жидкости, белки ведут себя как анионы и на диаграмме Gamble (ионограмме) располагаются с правой стороны, вместе с анионами хлора, угольной кислоты и т. д. Существующий в организме сдвиг реакции внутренней среды в щелочную сторону обеспечивает оптимальные условия для функционирования подавляющего большинства ферментных систем. Ежедневно с пищей в организм поступает большое количество кислых радикалов. Если бы для нейтрализации и выведения этих кислых продуктов использовались основания, содержащиеся в организме, то их запасы оказались бы исчерпанными в течение очень короткого времени (приблизительно через 7 дней). С другой стороны, дополнительное введение оснований с целью нейтрализации кислых радикалов значительно усложнило бы регуляцию объема и осмотического давления жидкостей человеческого организма. Экскреция кислых продуктов и экономия оснований осуществляется почками: три важнейших процесса в почечных канальцах непосредственно направлены на выполнение этой задачи. Прежде всего это реабсорбция HCO_3^-, который задерживается почечными канальцами почти полностью. Другой процесс — обмен ионов натрия и калия, содержащихся в провизорной моче, на ионы водорода. Процесс образования водородных ионов в почечных канальцах катализируется ферментом карбоангидразой, ускоряющей реакцию:

$$H_2O + CO_2 \rightarrow H + HCO_3^-.$$

Водород активно секретируется канальцами и поступает в их просвет, высвобождая ионы натрия или калия. Сущ-

ность этого процесса сводится к следующей реакции:

$$Na_2HPO_4 + H^+ \text{ (секретируется)},$$
$$NaH_2PO_4 + Na^+ \text{ (реабсорбируется)}.$$

Так обеспечивается постоянное подкисление мочи, pH которой колеблется в диапазоне 5,0—6,0.

Третий механизм экономии оснований — образование и выведение аммиака, основным источником которого в почках является глютамин. Ион аммония образуется из этого соединения при участии фермента глютаминазы и диффундирует в просвет канальца, где обменивается на ионы оснований. Другим источником образования аммиака в почечных канальцах являются процессы дезаминирования аминокислот, осуществляемые при участии соответствующих ферментов.

В системе регуляции кислотно-щелочного равновесия в организме огромную роль играют легкие. Накопление H^+ в крови ведет к возбуждению дыхательного центра, частота и глубина дыхания возрастают. Избыток углекислоты выводится с выдыхаемым воздухом, концентрация угольной кислоты (а следовательно, и H^+) уменьшается. Отсюда становится понятным, почему при ацидозе у ребенка отмечается большое дыхание типа Куссмауля. Более того, по мнению В. И. Скворцова, всякая одышка является результатом ацидоза.

В регуляции кислотно-щелочного равновесия принимает участие и печень, в которой происходят процессы дезаминирования и декарбоксилирования аминокислот и образование нейтральной мочевины. Кроме того, печень выводит излишки оснований с желчью, что имеет большое значение при защите от алкалоза. Наконец, протеинообразовательная функция печени, синтез белка, в частности альбуминов, направлены также на сохранение кислотно-щелочного равновесия в организме.

В клинической практике о состоянии буферных систем организма судят по общему содержанию CO_2 в плазме крови, приведенной в равновесие с атмосферой, содержащей 5,5 об.% CO_2. Этот прием проще, чем раздельное определение «фиксированных» и буферных оснований (Van Slyke). Практически перед определением плазму насыщают углекислотой, пропуская через нее альвеолярный воздух на глубоком выдохе. Щелочной резерв крови выражается в объемных процентах углекис-

лоты, выделившейся после воздействия на плазму более сильными кислотами (молочной или серной). В последние годы Astrup и сотрудники предложили универсальный метод исследования кислотно-щелочного равновесия, нашедший пока применение только в исследовательской работе. Величина щелочного резерва крови здорового взрослого человека составляет 40—60 об.% CO_2 (18—27 м-экв/л).

Кислотно-щелочное равновесие во всех возрастных периодах поддерживается на постоянном уровне, и характеризующие его показатели относятся к категории важнейших физиологических констант организма. Лишь в период новорожденности существует легкий сдвиг в сторону ацидоза (Stengers, James) и особой лабильностью отличается кислотно-щелочное равновесие у недоношенных (Grechem).

Важнейшие показатели кислотно-щелочного равновесия у новорожденных и взрослых приводятся в табл. 7.

Таблица 7

Показатели кислотно-щелочного равновесия плазмы и крови у новорожденных и взрослых (диапазон колебаний и средние)

Показатели	У недоношенных		У новорожденных через 24 часа		У взрослых	
	в плазме	в крови	в плазме	в крови	в плазме	в крови
pH	7,18—7,48	7,31	7,36—7,50	7,43	7,38—7,44	7,42
Содержание CO_2, м-экв/л . . .	10,9—29,1	20,0	16,1—24,9	21,0	21,4—26,2	24,0
Содержание хлора, м-экв/л . . .	99—124	111,5	102—111	105,3	98—105	102,4
Общее содержание оснований в плазме, м-экв/л	152—171	159,2	147—160	153,6	152—156	154,3

В работах Л. С. Персианинова и его сотрудников показано, что при патологии в родах у новорожденных отмечаются значительные сдвиги кислотно-щелочного

равновесия. Исследования производились по методу микро-Аструпа, который позволяет получить наиболее полную характеристику существующего в организме соотношения между кислыми и щелочными валентностями. Установлено, что сумма буферных оснований, связанных с бикарбонатами, фосфатами и белком (BB) в пупочной артерии у здоровых новорожденных составляет 32,1±7 м-экв/л, а в вене — 33,2±6,4 м-экв/л (в крови у взрослых содержится 35—60 м-экв/л буферных оснований). При асфиксии эта величина снижается до 22,3±±3,8 м-экв/л при одновременном уменьшении pH до 6,9—7,0. Исследования избытка оснований (BE), стандартного бикарбоната (SB) и истинных бикарбонатов (AB) показали, что ацидоз при асфиксии носит метаболический характер и тяжесть его соответствует степени асфиксии.

У детей грудного возраста показатели кислотно-щелочного равновесия в норме не отличаются от таковых у взрослых, однако максимальные способности к выведению ионов H почками у них снижены, а несовершенство нейро-гуморальной регуляции гомеостазиса создает у них предпосылки для более легкого возникновения ацидоза при патологии.

в) Белки плазмы крови и проницаемость капилляров

Наряду с электролитами в поддержании изотонии плазмы большое значение имеют белки. Их коллоидно-осмотическое, или онкотическое, давление обеспечивает удержание в плазме определенного количества воды и с этой точки зрения играет значительную роль в регуляции периферического кровообращения.

Среднее содержание белка в плазме у детей старшего возраста и взрослых составляет 7,25 г%, на долю альбуминов приходится 60% от общего количества белка. Коллоидно-осмотическое давление плазмы в значительной степени определяется содержанием альбумина, обладающего выраженной гидрофильностью. Глобулины связывают приблизительно в 3 раза меньше воды, поэтому их роль осмотически активных веществ невелика. Белковые спектры крови у новорожденных и взрослых идентичны, однако в течение первых 3—6 месяцев

после рождения структура протеинограммы изменяется главным образом за счет абсолютного и относительного уменьшения содержания гамма-глобулина. Относительное преобладание альбуминов в крови детей грудного возраста до некоторой степени может объяснить увеличенный объем крови.

Значение белков и коллоидов для связывания и удержания воды в сосудистом русле особенно важно учитывать при регидратационной терапии, когда внутривенно вводят значительное количество жидкости (борьба с шоком, терапия обезвоживания).

Коллоидно-осмотическое давление белков наряду с гидростатическим давлением крови является основным фактором, обеспечивающим обмен воды между плазмой и интерстициальной жидкостью. В артериальном отделе капилляров гидростатическое давление крови значительно превышает онкотическое давление плазмы, вследствие чего вода и растворенные в ней вещества выходят за капиллярную стенку в интерстиций. По мере прохождения крови через капиллярную сеть ее гидростатическое давление падает настолько, что оно становится ниже коллоидно-осмотического давления белков, благодаря чему обеспечивается переход жидкости из межклеточных пространств в кровь.

Необходимым условием такого обмена является нормальная проницаемость капиллярного эндотелия. Существование этого механизма, называемого в физиологии равновесием Старлинга, и его значительная роль в обмене жидкостей подтверждаются работами ряда исследователей.

Согласно данным, полученным Eser (1951) с помощью радиоактивного натрия, каждые 20 минут между кровью и интерстициальной жидкостью обменивается количество воды, равное весу тела. Согласно этим же данным, весь объем циркулирующей плазмы (не считая белка) обменивается в течение минуты. Скорость распространения воды по интерстициальной жидкости во многом определяется фактором распространения Дюрана-Рейналса—гиалуронидазой, что было, в частности, использовано для терапевтических целей (применение препаратов гиалуронидазы при подкожных вливаниях). Гиалуронидаза обусловливает деполимеризацию основного вещества соединительной ткани, в результате чего

гиалуроновая кислота переходит из геля в золь: проницаемость соединительной ткани для воды и растворенных в ней веществ повышается.

Проницаемость капилляров рассматривается как процесс фильтрации жидкости через полупроницаемую мембрану, хотя некоторые исследователи продолжают отстаивать точку зрения Heidenhein (1888), который рассматривал проницаемость как активный секреторный процесс, осуществляемый эндотелием. Физико-химическая теория проницаемости, лежащая в основе равновесия Старлинга, получила подтверждение в ряде современных исследований. Так, Pappenheimer показал, что в стенках капилляров имеются цилиндрические поры диаметром 15—45 Å, и высчитал примерное число таких пор на единицу поверхности капилляра. Наличие пор обеспечивает прохождение через стенку сосуда воды и молекул, величина которых меньше 50 Å. Если принять во внимание, что размеры мелкодисперсных альбуминов имеют величину порядка 100 Å, становятся понятными механизмы, обеспечивающие распределение белка между плазмой и интерстициальной жидкостью.

Аналогичную структуру имеют сосудистые сплетения в клубочках почек, и все факторы, обеспечивающие процессы фильтрации через капиллярную стенку (гидростатическое, коллоидно-осмотическое давление, диаметр и количество пор), обусловливают образование клубочкового фильтрата, т. е. провизорной мочи.

Работами Landis было показано, что капилляры пропускают приблизительно 5% белков плазмы. Открытие в стенке капилляров крупных пор диаметром 100—300 Å, т. е. значительно больших размеров, чем величина белковых молекул, подтвердило такую вероятность, и, следовательно, вскрылись пробелы в учении Старлинга о равновесии тока жидкости между артериальным и венозным руслами. Важнейшим недостатком этого учения является недооценка активного тока лимфы — жидкости, которая содержит значительно больше белка, чем межтканевая жидкость. В сущности важнейшей функцией лимфообращения следует считать транспорт и обратную резорбцию различных веществ (в том числе и белка), не всосавшихся в венозном отрезке капилля-

ров. Значение лимфатического тока для организма определяется еще и тем, что жидкость передвигается в лимфатических сосудах за счет активных сокращений их стенок (Д. А. Жданов).

Физико-химическая теория проницаемости страдает еще одним существенным недостатком: она рассматривает эндотелий капилляров как неживую ситообразную пленку.

Заслугой отечественных ученых явилось развитие проблемы проницаемости, основанное на биологических принципах (И. И. Мечников, А. А. Заварзин, А. А. Богомолец, И. Н. Аничков).

Гипотеза о доминирующем значении физико-химических процессов в проницаемости капилляров была поколеблена открытием муколитических ферментов (факторов распространения), которые деполимеризируют гиалуроновую кислоту. В этой связи В. П. Казначеев высказывает замечание, что с биохимических позиций стенки кровеносных капилляров нужно рассматривать не как разъединяющее, а, наоборот, как связующее звено единой системы: кровь — капилляр — прекапиллярные структуры соединительной ткани. Кроме того, процесс проницаемости является не просто проникновением определенных веществ из крови через капиллярные структуры, а и активным их химическим превращением с помощью ферментов.

Наличие полупроницаемой мембраны между сосудистым руслом и интерстициальной жидкостью обусловливает некоторые различия в распределении электролитов в связи с тем, что для белков (анионов) эта мембрана малопроницаема. При этом устанавливается равновесие Доннана: концентрация аниона хлора в интерстициальной жидкости несколько выше, чем в плазме, а катиона натрия соответственно ниже. Для расчетов пользуются поправочными коэффициентами, которые выведены на основании законов перемещения электролитов через полупроницаемую мембрану. Для ионов натрия и калия этот коэффициент принят равным 0,95, для ионов бикарбоната и хлора — 1,023. Зная концентрацию электролитов в плазме, можно вывести их номинальное содержание в интерстициальной жидкости. Несмотря на некоторые различия в химической структуре, изменения содержания электролитов как в плазме крови, так и в интер-

стициальной жидкости при различных патологических состояниях подчинены общим закономерностям, и поэтому с практической точки зрения сдвиги, выявляемые при биохимическом исследовании плазмы, позволяют рассматривать их как нарушения общей структуры ЭЦЖ. С этой точки зрения биохимический анализ плазмы крови приобретает более широкое значение.

Все изложенное выше позволяет сделать заключение, что проницаемость кровеносных капилляров для белка, воды и электролитов должна рассматриваться как целый комплекс ферментативных, биологических, физико-химических факторов; проникновение воды и электролитов в ткани обеспечивается благодаря гидростатическому коллоидно-осмотическому давлению крови, пористой структуре капиллярной стенки, обеспечивающей свободную диффузию молекул воды и различных ионов.

3. Внутриклеточная жидкость

Химическая структура внутриклеточной жидкости изучена значительно меньше, чем ионный состав ЭЦЖ, что обусловлено серьезными техническими затруднениями, связанными с получением клеточной жидкости в чистом виде.

Неоспоримым до настоящего времени был лишь тот факт, что ионограмма внутриклеточной жидкости принципиально отличается от ионограммы плазмы и интерстициальной жидкости. Если среди электролитов ЭЦЖ доминируют натрий и хлор, то преобладающими ионами внутриклеточной жидкости являются калий и фосфат.

Наглядно это представлено в табл. 8, в которой отражена структура внутриклеточной жидкости различных органов человека.

Такое распределение электролитов до недавнего времени объяснялось тем, что каждая клетка окружена мембраной, которая характеризуется избирательной проницаемостью для отдельных электролитов.

С помощью электронной микроскопии было показано, что большинство клеточных мембран состоит из двух молекулярных слоев, которые по химической структуре относятся к липопротеидам. Важнейшей особенностью такой структуры является то, что клеточная мембрана

Таблица 8

Электролиты внутриклеточной жидкости различных органов (по Darrow)

Орган	Натрий	Калий	Хлор	Фосфор	Белок в г%
	в миллимолях на литр				
Скелетная мышца . . .	7	155	3	107	30,6
Сердечная мышца . . .	15	142	7	121	31,0
Печень	5	145	12	176	36,6
Мозг	27	184	13	184	19,0
Эритроциты	16	80	54		

легко преодолима как для жирорастворимых, так и для водорастворимых веществ. Вода, жиры и липоиды, мочевина, кислород, углекислый газ и другие соединения легко проникают через клеточную мембрану в обоих направлениях, и этот процесс осуществляется без значительных затрат энергии, т. е. путем диффузии.

Доступность биологических мембран для процессов пассивной диффузии определяется их проницаемостью для различных молекул (например, для белка, кристаллоидов и воды), причем перемещение воды через полупроницаемую мембрану в этом случае во многом определяется разницей в осмотическом давлении по обе стороны этой мембраны. Можно привести немало примеров, иллюстрирующих это положение. Так, хорошо известно, что эритроциты, помещенные в гипотоническую жидкость, набухают, теряют свою морфологическую структуру, наступает гемолиз. Реабсорбция воды в почечных канальцах, по А. Г. Гинецинскому, обусловлена в конечном итоге разницей в осмотическом давлении жидкости, находящейся в просвете канальцев, и интерстициальной жидкости почек. Darrow и Jannet еще в 1935 г. показали, что искусственное снижение осмотического давления внеклеточной жидкости в эксперименте ведет к сдвигу воды внутрь клеток, и наоборот, повышение концентрации хлористого натрия во внеклеточной жидкости сопровождается явлениями клеточной дегидратации. Наконец, пассивная диффузия воды

внутрь клеток имеет место при патологии. Например, с ней в значительной мере связаны отек и набухание вещества мозга (Boda, Kiss).

Однако законы осмотической диффузии не позволяют объяснить многих особенностей структуры и функции клетки.

Б. Д. Кравчинский указывает, что концепция о наличии клеточной мембраны, проницаемой для воды, но не пропускающей калий наружу, а натрий внутрь клетки, несостоятельна для объяснения того, как попадает калий пищи в клетки тканей.

Недостатком всех теорий и гипотез, объясняющих распределение воды и электролитов между клеткой и внеклеточной жидкостью законами осмотического равновесия, является попытка рассматривать клеточную мембрану как неживую полупроницаемую пленку. Эти теории не предусматривали того, что оболочка клетки обладает способностью активно переносить вещества против осмотического и электрохимического градиента. Активный транспорт осуществляется при участии ферментных систем и протекает с затратами энергии. Различные токсины, соли тяжелых металлов, гипоксия и другие факторы, блокирующие тканевое дыхание, резко тормозят процессы активного транспорта веществ в клетку (Cort, Fencl, 1958).

Установлено, что натрий постоянно диффундирует внутрь клетки из окружающей интерстициальной жидкости и немедленно выталкивается из нее, причем необходимая для этого процесса энергия доставляется за счет распада аденозинтрифосфорной кислоты (Conway, 1954).

По А. Г. Гинецинскому, активный транспорт натрия эпителием почечных канальцев осуществляется при участии дегидрогеназы янтарной кислоты — одного из важнейших ферментов цикла Кребса.

При патологии «натриевый насос» может быть поврежден до такой степени, что клетки теряют способность освобождаться от поступающего в них натрия, как это имеет место, например, при ревматизме и недостаточности кровообращения (А. И. Морозов). В результате содержание натрия во внутриклеточной жидкости увеличивается, что несомненно отражается на жизнедеятельность клетки.

Много дискуссий в литературе вызвал вопрос об осмотическом давлении внутриклеточной жидкости. Установлено, что на каждую единицу объема воды в клетке приходится больше калия и натрия, чем во внеклеточной жидкости, но при этом допускается, что часть катионов связана белками и осмотически неактивна.

По Gamble, осмомолярность внутри- и внеклеточной жидкости приблизительно одинакова, в то же время Robinson отстаивает точку зрения, согласно которой осмотическое давление внутри клеток значительно выше, чем за пределами клеточной мембраны. Это связано, по Robinson, с активным вытеснением воды из клеток. Согласно исследованиям этого автора, ткань, помещенная в изотоническую среду, не набухает до тех пор, пока сохраняются неповрежденными окислительно-восстановительные процессы.

Szent-Györgу выдвинул теорию молекулярного сокращения мембран, которая объясняет возможность активного транспорта воды через клеточную мембрану и до известной степени поддерживает гипотезу Robinson. С другой стороны, Conway (1955) считает, что под влиянием различных интоксикаций или аноксии в клетках происходит распад коллоидальных структур, в связи с чем осмотическое давление повышается и вода устремляется внутрь клеток.

Окончательное решение этих вопросов будет достигнуто в ближайшем будущем, после того как соответствующие биохимические исследования будут выполнены на клеточном и субклеточном уровнях. С точки зрения клинициста, в современных условиях едва ли существует необходимость противопоставлять существующие концепции, которые скорее дополняют друг друга.

Соглашаясь с довольно убедительными доказательствами Robinson, необходимо признать, что в физиологических условиях осмотическое давление внутриклеточной жидкости более высокое, чем в окружающей среде; при патологических состояниях перемещению воды в клетку способствует как ослабление механизма активного выталкивания воды, так и повышение осмотического давления за счет высвобождения осмотически активных веществ (электролитов, связанных с белками), изменения коллоидной структуры внутриклеточной жидкости.

Исследование состава внутриклеточной жидкости при различных заболеваниях могло бы представить для клинициста неоценимую информацию о состоянии клеточного метаболизма, однако оно возможно лишь при биопсии ткани. И если в хирургической клинике этот метод не встречает серьезных затруднений, для педиатра и терапевта возможности такого рода чрезвычайно ограничены.

Основываясь на этих соображениях, Bubnoff и Ricker предложили исследовать доступную модель клетки организма — эритроциты. Правда, полной аналогии здесь провести нельзя, так как эритроциты в известном смысле — рудиментарные клетки, лишенные ядра и характеризующиеся своеобразным химическим строением. Изменение ионной структуры эритроцитов не всегда соответствует тем сдвигам, которые имеют место, например, в клетках центральной нервной системы, печени, мышц и т. д. Однако сами по себе исследования эритроцитов представляют интерес и в некоторой степени могут отражать общую тенденцию к перемещению электролитов внутрь клетки или в обратном направлении (например, повышение концентрации натрия или обеднение калием).

По данным В. М. Каретного, среднее содержание натрия в эритроцитах у детей первого года жизни составило 31,2 м-экв/л (26,5—34,8 м-экв/л), среднее содержание калия — 77,6 м-экв/л (74,5—87,1 м-экв/л). У детей от 1 года до 14 лет содержание натрия в среднем было 22,9 м-экв/л (15,6—25,6 м-экв/л), калия — 82 м-экв/л (77,1—87,1 м-экв/л). Содержание натрия в эритроцитах детей, особенно первого года жизни, значительно превышало его содержание в эритроцитах взрослых, в то же время содержание калия в эритроцитах детей первого года жизни снижено по сравнению с его содержанием в эритроцитах детей старших возрастных групп и особенно взрослых.

Керпель-Фрониус, подчеркивая существование этой закономерности, в то же время приводит несколько иные величины: среднее содержание натрия в эритроцитах новорожденных составляет 12,5 м-экв/л, в грудном возрасте — около 19 м-экв/л (11,6—28,0 м-экв/л). Содержание калия в первом полугодии жизни равно 83—112 м-экв/л, т. е. ниже, чем у взрослых (103—116 м-экв/л). Содержание хлора у грудных детей более высокое: на первом месяце жизни около 61 м-экв/л, на втором —

65 м-экв/л, тогда как у взрослых содержание хлора в эритроцитах составляет в среднем 54 м-экв/л.

Едва ли, однако, все эти данные можно принять безоговорочно. Rodeck, изучавший внутриклеточное содержание воды и калия у животных различного возраста, приходит к заключению, что с возрастом содержание калия во всех органах по отношению к свежей массе клеток увеличивается. Однако по отношению к высушенному субстрату количество внутриклеточного калия с возрастом падает. Это свидетельствует о том, что ткани молодых животных богаче водой и что внутриклеточный обмен у них более напряжен.

Несмотря на это, определение содержания электролитов в эритроцитах и тканях при патологии имеет большое значение, так как позволяет установить сдвиги в распределении электролитов у детей соответствующих возрастных групп. Известно, что при дефиците калия внутрь клетки устремляются ионы водорода и натрия, при этом изменяется pH внутриклеточной жидкости, а ионы натрия оказывают токсическое влияние на ферментные системы клетки (Rodeck, Metcoff).

Глава II

СУТОЧНАЯ ПОТРЕБНОСТЬ В ВОДЕ И ЭЛЕКТРОЛИТАХ, ИХ ПОСТУПЛЕНИЕ И ВЫВЕДЕНИЕ

Распределение жидкости и постоянство ее электролитного состава регулируются сложной системой нейрогормональных механизмов. Однако постоянство внутренней среды живого организма обеспечивается прежде всего благодаря непрерывному обмену ее компонентов с внешней средой, без которого организм как «открытая система» существовать не может.

Даже кратковременное ограничение воды и солей или потеря их с калом, мочей и потом обусловливают возникновение сдвигов в объеме распределения и качественном составе жидкостей.

Таким образом, вся деятельность нейро-гормональных механизмов регуляции возможна лишь при условии достаточного поступления воды и солей, а также адекватного их выведения.

Вода поступает в организм через пищеварительный тракт при питье жидкости или в виде преформированной воды, которая содержится в плотных пищевых продуктах. Некоторая часть воды образуется в самом организме в процессе межуточного обмена (оксидационная вода).

В настоящее время в достаточной степени выяснена суточная потребность взрослых и детей различного возраста в воде и солях. Как видно из табл. 9, при расчете на 1 кг веса потребность детей грудного возраста в воде в 3—5 раз выше, чем потребность взрослого. Более подробно изменение в суточном потреблении воды в зависимости от возраста представлено в табл. 10. (Hansen, 1954).

Таблица 9

Суточные потери и потребность в воде (по Polonovski, Colin, 1963)

Потери	Ребенок весом до 10 кг	Ребенок весом 10—40 кг	Взрослый
С мочой	200—500	500—800	800—1200
С калом	25—40	60—100	100—200
При неощутимом дыхании	75—300	300—600	600—1000
Всего	300—840	860—1 500	1 500—2 400
Потребность общая	320—850	850—1 500	1 500—2 400
На 1 кг веса	150—120	120—70	40—50

Таблица 10

Средняя суточная потребность в воде у здоровых детей различного возраста

Возраст	Вес (в кг)	Общая потребность (в мл/сутки)	Потребность на 1 кг веса
3 дня	3,0	250—300	80—100
10 дней	3,2	400—500	125—150
3 месяца	5,4	750—850	140—160
6 месяцев	7,3	950—1 100	130—155
9 »	8,6	1 100—1 250	125—145
1 год	9,5	1 300—1 500	120—135
2 года	11,8	1 350—1 500	115—125
4 »	16,2	1 600—1 800	100—110
6 лет	20,0	1 800—2 000	90—100
10 »	28,7	2 000—2 500	70—85
14 »	45,0	2 200—2 700	40—50

Данные, представленные в табл. 10, предусматривают воду, содержащуюся в пищевых продуктах. Так как у детей первого года жизни (и особенно первых

6 месяцев) в суточном рационе доминирует молоко, возникает вопрос о целесообразности давать ребенку дополнительно воду. Если у матери достаточно молока, то, по-видимому, такая необходимость отпадает. Иначе обстоит дело, если ребенок получает искусственные смеси коровьего молока, а также при введении прикорма. При сравнении качественного состава женского и коровьего молока выявляются определенные различия, которые не удается полностью устранить даже при приготовлении смесей и частичном разведении (табл. 11).

Таблица 11

Электролиты женского и коровьего молока (по Керпель-Фрониусу, 1959)

		Женское молоко	Коровье молоко
Белок, г%		1,2	3,3
Азот, мг/л		1 920	5 360
Натрий	в ммоль/л	7	25
Калий	в ммоль/л	14	35
Кальций	в ммоль/л	8	31
Хлор	в ммоль/л	12	29
Фосфор	в ммоль/л	5	31
Сера	в ммоль/л	4	10

Разведение коровьего молока в 2 раза (для новорожденных и детей первых недель жизни) и тем более на 1/3 не дает полной коррекции электролитного состава коровьего молока, в результате ребенок получает относительно больше электролитов (и белка), чем при естественном вскармливании. Если принять во внимание функциональную незрелость почечных механизмов выведения, то следует допустить, что ребенок, находящийся на искусственном вскармливании, должен получать дополнительное количество жидкости. Эта мера становится необходимой при введении докорма и прикорма. Кроме того, присутствие значительного количества кальция ухудшает условия створаживания белка в желудке, его переваривания. Для того чтобы устранить этот недоста-

ток, в последнее время прибегают к обработке коровьего молока ионообменными смолами (Е. Н. Хохол).

При оценке водного баланса организма всегда необходимо иметь в виду, что некоторая часть воды образуется в самом организме в результате биологического окисления различных веществ (так называемая оксидационная вода). Схематически происхождение оксидационной воды можно представить следующим образом:

$$CH_3COOH \longrightarrow 2\,CO_2 + 2\,H_2O$$
(уксусная кислота)

Уксусная кислота в виде ацетилкоэнзима A является важнейшим промежуточным продуктом метаболизма углеводов, жиров и белков. Процесс полного окисления активированной уксусной кислоты происходит в цикле трикарбоновых кислот Кребса, который имеет основное значение для обеспечения организма энергией. Окисление уксусной кислоты до углекислоты и воды сопровождается высвобождением до 258 ккал/моль энергии. Окисление углеводов, которое также происходит через этап активированной уксусной кислоты, сокращенно можно записать так:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O.$$

Кислород, поглощаемый при дыхании, расходуется на образование воды, тогда как кислород, входящий в состав углекислоты, происходит из органических соединений и принятой воды (Rapoport).

Установлено, что при биологическом окислении 100 г жира образуется 107 г воды, 100 г углеводов — 50 г воды, 100 г белка — 41 г воды.

В целом доля оксидационной воды в общем балансе организма невелика: при расчете суточного баланса воды Pratt допускает у ребенка образование 12 мл воды на 1 кг веса в сутки. У взрослого в течение суток образуется около 500 мл оксидационной воды. Известно, что некоторые насекомые могут полностью удовлетворять свою потребность за счет эндогенно образующейся воды (Cort). В организме человека такое положение невозможно прежде всего потому, что интенсивный межуточный обмен требует дополнительных количеств жидкости, помимо воды, образующейся при биологическом окислении. В частности, удаление CO_2 сопряжено с от-

дачей воды легкими, а образующаяся в результате дезаминирования аминокислот мочевина может быть удалена из организма только в виде раствора, т. е. вместе с водой.

Водный режим ребенка обязательно следует изменить в том случае, если по показаниям требуется повысить суточную калорийность пищи, особенно за счет белка, так как при сниженной концентрационной способности почек (при патологии или у детей раннего возраста) требуется больше воды для выведения азотистых веществ. Потребность в воде повышается при усиленной мышечной работе, при высокой температуре воздуха и сниженной влажности. Состояния гипостенурии также требуют дополнительного введения жидкости по изложенным выше соображениям. Вполне понятно, что потеря воды и электролитов при рвоте и поносе требует компенсации.

Всасывание принятой воды происходит уже в полости рта и в желудке, однако основное значение имеет всасывание, происходящее в тонком кишечнике. Одним из важнейших условий этого процесса является разность осмотического давления между плазмой крови и принятой жидкостью.

При введении гипертонических растворов хлористого натрия сначала происходит диффузия соли и только по достижении осмотического равновесия начинается всасывание воды. При введении гипертонического раствора глюкозы на первом этапе осуществляется обратный процесс: вода из плазмы крови поступает в просвет кишечника; в то же время активно резорбируется глюкоза. По истечении некоторого времени введенный раствор становится гипотоничным по отношению к плазме крови, и тогда начинается всасывание воды. По данным Verzar, изотонический раствор глюкозы всасывается в течение 60 минут, причем в первые 15 минут всасывается не вода, а глюкоза, при этом хлористый натрий поступает из крови в кишечник, так что осмотическое давление в просвете кишечника и осмотическое давление крови уравновешиваются.

Калий в значительных количествах секретируется желудочным соком, где его концентрация в 8 раз выше, чем в плазме крови. В тонком кишечнике калий всасывается обратно вместе с пищеварительными соками, то-

гда как в толстом имеет место переход калия из эпителиальных клеток в просвет кишечника в обмен на натрий, который экономится организмом (Darrow).

Всасывание кальция и фосфора зависит от их содержания в пище, активизирующего влияния витамина D и от присутствия желчных кислот. Имеет значение также растворимость поступающих солей: в некоторых растительных продуктах распространены кальциевые соли щавелевой кислоты, практически нерастворимые в кишечном содержимом. Цитраты, наоборот, способствуют повышению всасывания. Повышение pH в просвете двенадцатиперстной кишки способствует образованию известковых мыл, в связи с чем кальций не всасывается (Räihä, Fanconi). Растворимость этих соединений определяется также присутствием достаточных количеств желчных кислот. Недостаточное поступление желчи резко снижает всасывание даже хорошо растворимых солей кальция. Как указывает Б. Д. Кравчинский, оптимальное всасывание кальция происходит при отношении 0,04—0,08 г кальция на 1 г жира пищи. У детей наилучшее всасывание кальция происходит при отношении P/Ca в диете 1:1,6, т. е. при таком соотношении этих веществ, какое существует в женском молоке.

Гормон паращитовидной железы обеспечивает усиление всасывания фосфатов путем активации ферментных систем фосфатаз и фосфорилаз в эпителии кишечника.

Выделение воды у маленьких детей происходит главным образом экстраренальным путем. По М. С. Маслову, через кожу и легкие ребенка выделяется 52—75% воды. Эта особенность определяется, с одной стороны, функциональной незрелостью почек, с другой — относительно большой поверхностью тела и значительной частотой дыхания.

У детей старшего возраста 50% принятой жидкости выделяется почками, остальное количество выводится через кожу и легкие и с калом.

В альвеолах легких воздух нагревается до температуры тела и при значительном контакте с эпителием полностью насыщается водяными парами. Таким образом, выдыхаемый воздух всегда значительно более влажен, чем вдыхаемый; потери воды через легкие зависят от частоты дыхания, поэтому они выше у маленьких де-

тей. Интенсивность внепочечной экскреции воды у детей грудного возраста в 2 раза выше, чем у взрослых, и составляет в среднем 1 г на 1 кг веса в час (у взрослых 0,45 г/кг/час).

Так как через легкие происходит отдача почти чистой воды, состояния легочной гипервентиляции могут способствовать развитию гиперэлектролитемии и повышению осмотического давления внеклеточной жидкости (Керпель-Фрониус).

Удельный вес почечного выведения воды и электролитов повышается с возрастом, что отражено в табл. 12.

Таблица 12

Суточный диурез у детей различного возраста

Возраст	Диапазон колебаний (в мл)
Первые 3 дня жизни .	0—96
1 неделя	100—350
1 месяц	150—400
6 месяцев	250—500
1 год	300—600
5 лет	500—1 000
10 »	1 000—1 300

При расчете величины диуреза на стандартную поверхность тела (1,73 м^2) оказывается, что на первом году жизни (особенно в первом полугодии) она в 2—3 раза выше, чем у взрослых (К. М. Штейнгарт).

Моча у новорожденных и детей раннего возраста может быть почти полностью лишена электролитов. Минимальные их потери с мочой составляют 0,2 м-экв. натрия и 0,4 м-экв. калия на 1 кг веса (Pratt).

Содержание электролитов в моче у детей более старшего возраста зависит от водного и солевого режима ребенка, от интенсивности «неощутимого дыхания» и от величины диуреза. По данным Н. В. Воротынцевой, у детей в возрасте от 11 месяцев до 8 лет суточная экскреция натрия с мочой колебалась в пределах 1,162—3,075 г, выведение калия — от 0,638 до 1,426 г.

А. Э. Фридман, исследуя более старших детей (6—14 лет), обнаружил колебания суточной экскреции натрия от 2 до 5 г в сутки, калия — от 1 до 4 г в сутки.

М. В. Чудновская изучала суточную экскрецию с мочой натрия, калия и хлора у здоровых детей 7—14 лет, находившихся на обычной диете с достаточным содержанием натрия и на диете с ограничением соли, обычно назначаемой больным с отечным синдромом (недостаточность кровообращения, гломерулонефрит). Поступление натрия с пищей ограничено до 30 м-экв/день. Полученные данные представлены в табл. 13.

Таблица 13

Суточное выведение натрия, калия и хлора с мочой у детей на обычной и бессолевой диете (в граммах на 1 м² поверхности тела)

Экскреция из расчета на 1 м поверхности тела	У здоровых детей на обычной диете		У здоровых детей на бессолевой диете	
	среднее значение	колебания	среднее значение	колебания
Натрий . . .	2,232 ± 0,905	1,25 — 3,1	0,812 ± 0,366	0,413 — 1,222
Калий	0,93 ± 0,42	0,620 — 1,350	0,936 ± 0,46	0,371 — 1,5
Хлор	2,755 ± 2,0	1,260 — 5,100	1,39 ± 0,804	0,88 — 2,90

Особый интерес среди представленных данных имеет динамика соотношения K и Na в суточной моче здоровых детей, так как некоторые авторы (Schmör, 1962; Homolka, 1962) придают значение этому соотношению как показателю, отражающему функциональное состояние коры надпочечников.

На обычной диете у здоровых детей соотношение калия и натрия мочи составляло 1 : 2,4; при ограничении солей натрия оно уменьшилось до 1 : 2, что может косвенным образом указывать на возросшую активность минералокортикоидной функции коры надпочечников в связи с ограничением натрия в диете.

По данным Й. Тодорова, 95—99% кальция, прошедшего через клубочковый фильтр, реабсорбируется в проксимальных и дистальных канальцах почек. Суточная экскреция кальция с мочой подвержена значительным

индивидуальным колебаниям, ее ориентировочно можно принять равной 2—6 мг на 1 кг веса за 24 часа.

Экскреция неорганических фосфатов зависит от возраста ребенка: моча новорожденных содержит крайне незначительные количества фосфора (около 2 мг в суточном количестве мочи); выведение неорганического фосфора увеличивается к 6 месяцам до 0,5—1 г в сутки и колеблется в этих пределах до 4—5 лет.

У детей дошкольного и школьного возраста выводится до 3 г неорганического фосфора за 24 часа. Следует подчеркнуть, что исследование фосфорно-кальциевого обмена в клинике возможно лишь при условии соблюдения стандартных условий. При подозрении на расстройства кальциевого обмена почечного или экстраренального происхождения Hamburger проводит обследование в клинических условиях; при этом больные получают пищу, содержащую строго фиксированное количество кальция (250 мг в сутки).

В комплекс исследований входит повторное определение содержания кальция и фосфора в крови и моче, определение канальцевой реабсорбции фосфатов на основе одновременного определения клиренса неорганического фосфора и эндогенного креатинина; помимо этого, в комплекс включено исследование активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Все это свидетельствует о сложности оценки состояния кальциевого и фосфорного обмена, в связи с чем фундаментальные исследования подобного рода в детской клинике предпринимаются лишь немногими авторами (Fanconi, Stalder и др.).

При благоприятных климатических условиях с потом выводится 0,1—0,2 м-экв/кг натрия и хлора, с калом — около 0,22 м-экв/кг натрия и калия. О величине внепочечных потерь воды и электролитов можно составить представление из табл. 14 (по Talbot), которая может быть использована для детей различных возрастов.

Потребность в электролитах у детей старшего возраста и взрослых колеблется в зависимости от индивидуальных особенностей и привычек, климатических условий и ряда других факторов. Пища, богатая калием (например, растительная), способствует усиленной экскреции натрия и, следовательно, повышает потребность в этом электролите.

Таблица 14

Внепочечное выведение воды и электролитов на 1 м² за 24 часа

Пути выведения	Вода (в мл)	Электролиты (в м-экв.)			Азот (в г)
		натрий	калий	хлор	
Кал	60	3	7	2	1
Легкие, Кожа	1 200	1	1	1	1

Обратная зависимость между экскрецией натрия и калия при различном содержании этих катионов в пище была показана Gamble. При нагрузке солями натрия увеличивается выведение калия. И наоборот: введение солей калия способствует экскреции натрия с мочой. Это обстоятельство послужило основанием для применения значительных количеств солей калия с терапевтической целью при таких состояниях, которые характеризуются ретенцией натрия в организме: отечный синдром при ревматизме и нарушениях кровообращения, при нефропатиях (Laroche).

Ориентировочные данные о суточной и минимальной потребности в основных электролитах представлены в табл. 15 (по Rapoport, 1962).

Вопрос о суточной потребности в электролитах в различные возрастные периоды нельзя считать окончательно выясненным, хотя он имеет большое практическое

Таблица 15

Суточная и минимальная потребность взрослого человека в натрии, калии и хлоре

Электролит	Общая потребность		Минимальная потребность	
	г/день	м-экв/день	г/день	м-экв/день
Натрий	4—6	170—255	Около 1	40
Калий	2—3	50—175	» 1	25
Хлор	6—9	170—255	» 1,5	40

значение, в особенности при терапевтической компенсации потерь у детей с желудочно-кишечными заболеваниями и заболеваниями почек.

Потребность детского организма в солях определяется влиянием двух основных факторов: постепенного созревания почечных функций (у детей первого года жизни) и ретенции солей, связанной с ростом ребенка.

Исследования, проведенные Gamble, показали, что поваренная соль у грудных детей выводится чрезвычайно медленно. В эксперименте на молодых животных McCance установил, что под влиянием введения хлористого натрия в плазме крови развивается осмотическая гипертония и гиперсалиемия.

Керпель-Фрониус (1959) указывает, что введение солей натрия детям раннего возраста может сопровождаться гиперволемией и развитием отеков.

Нагрузка солями калия переносится детьми раннего возраста и даже недоношенными вполне удовлетворительно (Tudvad, McNamara, Barnett, 1953), причем калий в этом случае выделяется в результате усиленной секреции канальцевым аппаратом почек.

Одним из важнейших факторов, учет которых необходим для вычисления суточной потребности здорового и больного ребенка, является почечная толерантность, т. е. тот максимум ионов, который способна вывести почка в течение суток. У грудных детей для натрия она составляет, по Talbot, 11,5—12,5 м-экв/кг за 24 часа, у детей старшего возраста — 225—250 м-экв. на 1 м^2 поверхности тела.

Для детей первых месяцев жизни теоретически следует признать идеальной такую потребность в электролитах, которая покрывается за счет материнского молока. На основании расчетных данных минимальная потребность детей первого года жизни в электролитах будет составлять:

для натрия	3,5—5 м-экв.,	или около	1 м-экв/кг
» калия	7—10 м-экв.,	или	2—3 м-экв/кг
» хлора	6—8 м-экв.,	или около	2 м-экв/кг
» кальция	4—6 м-экв.,	или около	1 м-экв/кг
» фосфора	2,5—3 м-экв.,	или около	0,6 м-экв/кг

Этих количеств, особенно калия, кальция и фосфора, становится недостаточно для интенсивно растущего организма уже к 4$^1/_2$—5 месяцам жизни. Рост, увеличе-

ние массы тканей организма ребенка сопровождается ассимиляцией значительных количеств азота, а вместе с ним калия — основного внутриклеточного катиона. Процессы минерализации скелета повышают потребность в кальции и фосфоре. В связи с этим ребенок $4^1/_2$—5 месяцев нуждается в дополнительных источниках этих катионов — введении прикорма в виде овощных и фруктовых блюд, которые, как известно, богаты калием, желтка, содержащего большое количество фосфора и т. п.

Исследование баланса электролитов у детей различного возраста (Gamble, Pratt, Darrow) показывает, что потребность в электролитах у детей вполне соответствует расчетным данным. Jackson, Hanna, Flynn считают, что суточная потребность у новорожденных в хлористом натрии составляет 0,25 г, у детей раннего возраста — 0,5 г, в школьном возрасте — 3 г, у взрослых — 5—6 г. Суточная потребность в кальции составляет 0,6 г в первые месяцы жизни, 1 г на первом году, 0,75 г в возрасте 2—3 лет, 1 г в возрасте 5 лет и 1,3—1,4 г у взрослых.

Grob при расчете суточной потребности в случае парентерального питания рекомендует руководствоваться следующими данными: в расчете на 1 $м^2$ поверхности тела ребенку необходимо 1500 мл воды, по 3 м-экв. натрия и хлора, 10 м-экв. калия. Поверхность тела ребенка определяется по номограмме на основании данных о весе и росте. Для ориентировочных расчетов Danowski приводит следующие величины поверхности тела (табл. 16).

Все приведенные выше данные отражают в основном минимальные потребности ребенка. Переносимость более высоких количеств воды и соли зависит от возраста ребенка, климатических условий, а также от индивидуальных особенностей организма. Известно, что водная нагрузка у новорожденных почти не влечет за собой нарастания диуреза (Керпель-Фрониус). По данным McCance, Jung, клиренс натрия и хлора у доношенного новорожденного составляет $^1/_5$ от соответствующих величин у взрослого в пересчете на 1 $м^2$ поверхности тела. Введение жидкости естественным и парентеральным путем в течение первой недели жизни, по Talbot, может обосновываться следующими расчетами (табл. 17).

Влияние климатических факторов сказывается прежде всего в уменьшении или увеличении потерь воды через

Таблица 16

Номограмма поверхности тела ребенка

Вес тела (в кг)	Поверхность (в $м^2$)	Вес тела (в кг)	Поверхность (в $м^2$)
1	0,1	9	0,45
2	0,15	10	0,49
3	0,20	15	0,64
4	0,25	20	0,82
5	0,29	25	0,95
6	0,33	30	1,11
7	0,38	35	1,23
8	0,42	40	1,54

Таблица 17

Потребность в жидкости в течение первой недели жизни

День жизни	Общее количество жидкости (в мл)	Минимум	Максимум
2-й	70	28	84
3-й	150	60	180
4-й	225	90	270
5-й	300	120	360
6-й	375	150	450
7-й	450	180	540

кожу и легкие. При температуре окружающей среды 34° и низкой относительной влажности величина экстраренальных потерь увеличивается почти в 2 раза. Данное обстоятельство особенно следует иметь в виду для обеспечения ребенку достаточного водного режима в жаркие летние месяцы (Керпель-Фрониус). Наоборот, при повышении относительной влажности воздуха до 100% (например, в кювезах) отдача воды легкими полностью прекращается, поэтому при расчетах потребности доля воды, теряемой при неощутимом дыхании, уменьшается в 2 раза.

Глава III

НЕЙРО-ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО РАВНОВЕСИЯ

Более 100 лет тому назад Клод Бернар показал, что изолированный укол в определенном участке дна четвертого желудочка мозга сопровождается резко выраженной полиурией. Несколько позднее В. М. Бехтерев наблюдал полиурию при повреждении других участков центральной нервной системы. Но лишь в последние годы стали выясняться важнейшие механизмы регуляции водно-солевого гомеостазиса, в основном благодаря многочисленным экспериментальным исследованиям, а также наблюдениям в терапевтических клиниках у взрослых. Что же касается развития этих механизмов в процессе роста ребенка, то этот вопрос привлекал внимание лишь немногих исследователей (Н. Ф. Толкачевская, А. Г. Гинецинский, Э. Керпель-Фрониус, Gamble, McCance). В то же время регуляторные системы организма ребенка находятся в исключительных условиях в связи с интенсивным ростом и относительной незрелостью многих звеньев этих систем.

Внутренняя среда взрослого организма в известном смысле может считаться стабилизированной, поэтому функция регуляторных механизмов сводится к координации поступления и экскреции воды и солей. Как бы ни менялся водно-солевой режим взрослого человека, системы регуляции гомеостазиса поддерживают его на определенном «среднефизиологическом» уровне. Гомеостатические механизмы в детском возрасте должны не только противостоять различным неблагоприятным воздействиям внешней среды, но и обеспечивать гармоничную ретенцию воды, солей, азота и всех других компонентов, необходимых для построения тканей растущего организма.

В связи с этим каждый возрастной период характеризуется своеобразными физиологическими константами: общее количество, объем, распределение жидкости меняются в зависимости от возраста и само понятие «гомеостазис» в детском возрасте довольно относительно.

Обеспечение объема и качественного состава жидкостей человеческого организма достигается, по А. Г. Гинецинскому, а также по McCance, Widdowson, благодаря интеграции трех факторов — состава пищи, особенностей метаболизма растущего организма и деятельности почек. При этом все физиологические процессы, обеспечивающие гомеостазис, находятся под контролем центральной нервной системы, коры больших полушарий головного мозга (И. П. Павлов, К. М. Быков). С другой стороны, расстройства водно-солевого равновесия, связанные с заболеванием, ведут к глубоким нарушениям регулирующей роли нервной системы.

Сложную систему, обеспечивающую сохранение водно-солевого гомеостазиса, А. Г. Гинецинский рассматривает как осморегулирующий рефлекс, обеспечивающий сохранение необходимого количества натрия в организме. Рецепторы этого рефлекса, по А. Г. Гинецинскому, представлены образованиями четырех родов:

а) специфическими натриорецепторами или осморецепторами общего типа, расположенными повсеместно;

б) реагирующими на уменьшение объема интерстициальной жидкости волюморецепторами, расположенными в полости черепа;

в) волюморецепторами артерий;

г) волюморецепторами предсердий.

Следует полностью согласиться с мнением выдающегося советского физиолога, согласно которому многочисленные реакции живого организма объединены в едином процессе, однако с позиции клинициста целесообразно рассмотреть раздельно две важнейшие нейро-эндокринные системы, обеспечивающие постоянство осмотического давления и объема жидкостей организма,— систему осморегуляции и систему волюморегуляции.

Поддержание нормального осмотического давления в плазме, внеклеточной и внутриклеточной жидкости (осморегуляция) осуществляется системой, главным исполнительным органом которой являются почки.

Еще в конце 40-х годов текущего столетия Verney показал, что в гипоталамусе располагаются специальные нервные приборы — осморецепторы, регистрирующие колебания осмотического давления плазмы крови. Проблема осморегуляции получила свое дальнейшее развитие главным образом в трудах физиологов, хотя, как пишет А. Г. Гинецинский, в 1963 г. вопрос о природе и локализации рецепторов рефлексов, регулирующих выведение натрия, еще далек от своего разрешения.

Многочисленные экспериментальные исследования, выполненные А. Г. Гинецинским, Л. К. Великановой, В. И. Инчиной и другими авторами, позволили прийти к заключению, что осморецепция связана не только со структурами, расположенными в гипоталамусе, но и с другими широко распространенными в тканях организма образованиями, чувствительными к изменениям осмотического давления. Согласно данным этих авторов, осморецепторы имеются в печени, в поджелудочной железе и в других органах человека. Осморецепторы особенно чувствительны к изменениям концентрации натрия, менее чувствительны по отношению к глюкозе и совершенно не реагируют на мочевину, которая свободно проходит через клеточную мембрану. Из этого можно сделать вывод, что осморецепторы возбуждаются главным образом при возникновении градиента осмотической концентрации между клеткой и внеклеточной средой.

Раздражение осморецепторов служит стимулом для нейросекреции — выделения особыми группами нервных клеток (супраоптическое и паравентрикулярное ядра) секрета или гормона, обладающего антидиуретическими свойствами АДГ (Sharer и Sharer).

Согласно современной теории, образования АДГ в гипофизе не происходит. Задняя доля выполняет роль депо для антидиуретического гормона, образующегося в нервных клетках мозга и имеющего полипептидную структуру (Du Vigneaud). Попутно следует заметить, что передняя доля гипофиза обладает в отличие от задней свойствами железы, в связи с чем эту долю нередко обозначают как аденогипофиз. Здесь секретируется адренокортикотропный гормон (АКТГ), гормон роста (STH), тиреотропный, гонадотропный и другие гормоны.

Вырабатываемый нейросекреторными клетками антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) оказывает

мощное влияние на реабсорбцию воды в дистальных канальцах почек и наряду с этим обладает свойством значительно повышать артериальное давление (van Deik).

Механизм влияния АДГ на дистальные отделы почки заключается, по А. Г. Гинецинскому, в изменении проницаемости эпителия канальцев для воды и детально будет рассмотрен ниже.

В настоящем разделе мы ограничимся лишь несколько упрощенным анализом нейрогуморальных реакций, возникающих в ответ на повышение осмотического давления во внеклеточной жидкости.

Повышение осмотического давления в плазме крови, обусловленное потерей воды или введением гипертонических растворов хлористого натрия, приводит осморецепторы в состояние возбуждения. Нервные импульсы передаются в нейросекреторные зоны гипоталамуса, откуда в кровь поступает антидиуретический гормон. С током крови АДГ переносится в артерии, окружающие почечные канальцы. Проницаемость стенок канальцев для воды под влиянием АДГ резко повышается, вследствие этого реабсорбция воды значительно возрастает. Конечным результатом этого процесса является задержка необходимого количества воды в организме, выравнивание осмотического давления во внеклеточной жидкости и уменьшение диуреза.

Не менее значительную роль в системе регуляции гомеостазиса играет комплекс нейро-гуморальных реакций организма в ответ на изменение объема жидкостей тела (волюморегуляция).

Еще в конце 30-х годов было установлено, что надпочечники вырабатывают вещество, активно влияющее на водно-солевой обмен. Reichstein (1937) установил, что по структуре и по характеру действия это вещество должно быть аналогично дезоксикортикостерону (ДОК). Этот препарат был приготовлен синтетическим путем, и долгое время считалось, что минералокортикоидная функция коры надпочечников связана именно с продукцией ДОК, хотя выделить этот гормон из экстрактов коры надпочечников не удавалось. Позднее Wettstein (1956) было показано, что ДОК образуется в коре надпочечников, но не является единственным представителем группы минералокортикоидов. В 1952 г. Simpson, Tait и Bush показали, что в коре надпочечников синтезируется вещество, обла-

дающее значительно более мощным, чем ДОК, влиянием на обмен натрия, калия и воды. Luetsher, Johnson (1953) обнаружили, что в моче больных с отечным синдромом обнаруживается субстанция, способствующая задержке натрия в организме. Эта субстанция была идентифицирована как альдостерон, его химическая структура была выяснена в 1954 г. (Simpson и сотрудники).

Известно, что точкой приложения действия альдостерона являются проксимальные и дистальные канальцы почек; под влиянием альдостерона усиливаются процессы активной реабсорбции натрия (Н. А. Юдаев, Ross). Установлено, что это влияние отчетливо проявляет себя при любом уменьшении объема жидкостей организма (дегидратация, кровопотеря и т. д.). В результате усиленной задержки натрия почечными канальцами осмотическое давление в плазме и внеклеточной жидкости в определенный момент повышается, и это служит стимулом для включения системы осморегуляции (антидиуретический гормон нейрогипофиза — дистальные канальцы почек). Таким образом, в соответствии с солевым балансом задерживается (или выводится) эквивалентное количество воды. Жидкость, реабсорбирующаяся в почках, всегда изотонична плазме крови, и восстановление нарушенного объема жидких сред достигается за счет усиления процессов реабсорбции натрия. В этом механизме ярко вырисовывается взаимозависимость осмо- и волюморегуляции: реабсорбция солей определяется объемом жидкостей тела, а реабсорбция воды — концентрацией солей во внеклеточной жидкости.

По Laragh, потеря натрия сопровождается повышением секреции альдостерона только в том случае, если она ведет к уменьшению объема внеклеточной жидкости, хотя ранее неоднократно высказывалось мнение, согласно которому стимулом для продукции альдостерона может быть уменьшение поступления натрия в организм без сопутствующих расстройств водного обмена или изолированных расстройств баланса калия.

Тесная зависимость между объемом внеклеточной жидкости и секрецией альдостерона позволила Farrell и его сотрудникам высказать гипотезу о сущности волюморегуляции, многие положения которой подкреплялись соответствующими экспериментальными исследованиями.

Было показано существование волюмо- и барорецепторов, регистрирующих изменения объема плазмы и интерстициальной жидкости (Barger, Farrell, Taylor). Естественно возникает вопрос о том, как связано раздражение этих рецепторов с клубочковой зоной коры надпочечников. Импульсы, возникающие в рецепторах, передаются, по некоторым данным, волокнами IX и X черепномозговых нервов в гипоталамус (Б. Б. Бондаренко). Следующим этапом нейро-гормональной регуляции объема должна быть передняя доля гипофиза (аденогипофиз), однако в действительности оказалось, что продукция альдостерона мало подчинена адренокортикотропному гормону (АКТГ) гипофиза. После гипофизэктомии при введении АКТГ и различных стероидов в дозах, достаточных для подавления функции передней доли гипофиза, содержание альдостерона в крови и моче остается нормальным и никаких изменений в клубочковой зоне надпочечника не наблюдается (Farrell). Ross выделил фракцию АКТГ — так называемый дельта-кортикотропин, который оказывает прямое влияние на секрецию альдостерона. Это не исключает вероятности того, что деятельность клубочковой зоны коры надпочечников подчинена другому центру. Таким центром, согласно экспериментальным данным Farrell, может быть эпифиз-шишковидная железа.

В связи с тем что ни денервация надпочечников, ни раздражение электрическим током нервных волокон, подходящих к надпочечнику (Ю. А. Панков), не сопровождается изменениями продукции альдостерона и других стероидов, был сделан вывод, что стимуляция клубочковой зоны осуществляется гуморальным путем. Farrell выделил из экстрактов шишковидной железы вещество, названное гломерулотропином (гломерулотропный гормон), которое обладает свойством стимуляции минералокортикоидной функции коры надпочечников. Казалось, что с открытием этого гормона внесена полная ясность в понимание механизма волюморегуляции: изменение объема жидкости (интерстициальной жидкости или плазмы крови) служит стимулом для раздражения волюморецепторов; нервные импульсы передаются в координационные центры нервной системы и затем в эпифиз и прилежащие к нему области, где вырабатывается гломерулотропин. Далее гуморальным путем сигнал пе-

редается на кору надпочечников, которая вырабатывает альдостерон. Под влиянием этого гормона в почечных канальцах усиленно реабсорбируется натрий, а вместе с ним вода. Нарушенный объем жидкости восстанавливается.

Полученные в последние годы данные заставляют критически отнестись к этой теории, несмотря на ее подкупающую ясность.

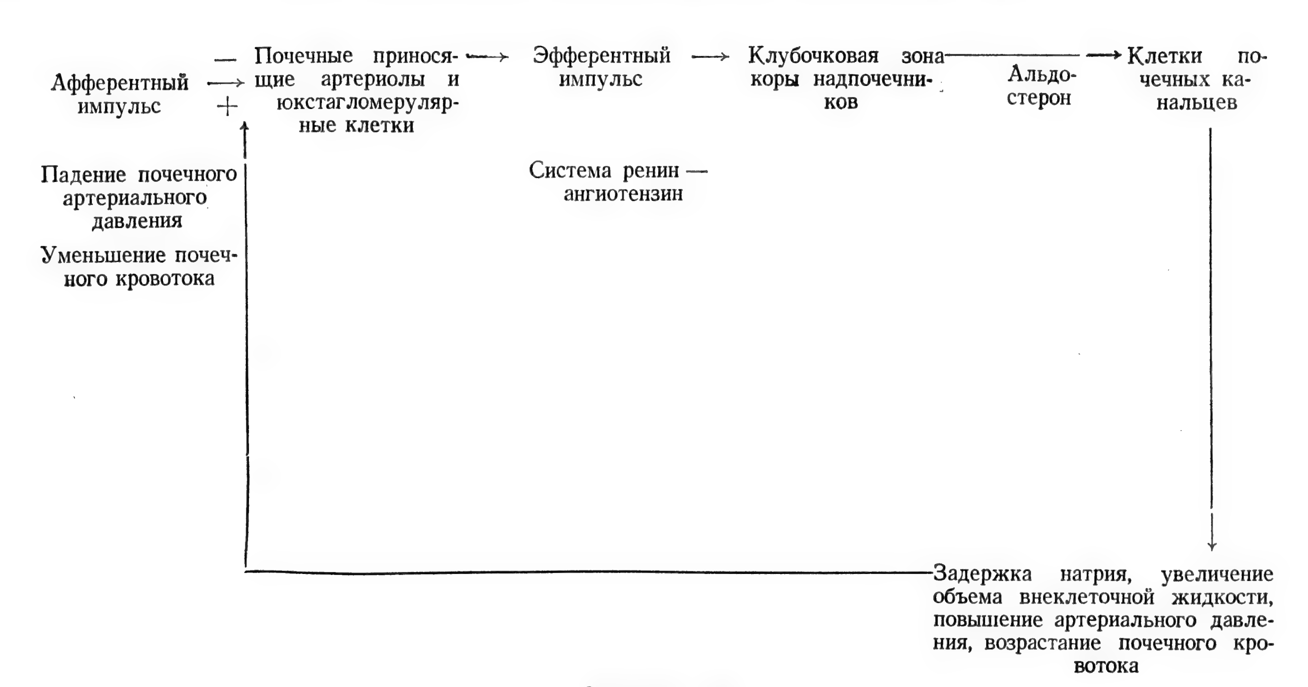
Davis, а также Denton с сотрудниками и другие авторы не смогли подтвердить существования прямой зависимости между функциями эпифиза и коры надпочечников. Еще в 1951 г. Denton показал, что в почках вырабатывается вещество, оказывающее прямое влияние на деятельность коры надпочечников; по характеру действия оно было названо альдостеронстимулирующим гормоном (ASH). Несколько позднее выяснилось, что это вещество оказывает мощное прессорное влияние на артериальное давление и идентично ренину, который известен уже давно и который синтезируется в околоклубочковом (юкстагломерулярном) аппарате почек.

Известно, что ренин сам по себе малоактивен, и только при его взаимодействии с α_2-глобулиновой фракцией белков крови (ангиотензиногеном) образуется новое вещество, которое и оказывает прессорное действие (Н. А. Ратнер).

Выяснение роли системы ренин — ангиотензин в регуляции секреции альдостерона явилось переломным моментом в изучении проблемы волюморегуляции (Laragh, Davis, Tobian и др.). Согласно новой гипотезе, уменьшение величины почечного кровотока служит стимулом для выработки ренина. Прямым следствием этого процесса является повышение артериального давления и стимуляция коры надпочечников с последующим повышением секреции альдостерона. По Davis, механизм «обратной связи», обеспечивающий секрецию альдостерона, может быть представлен следующим образом (стр. 64).

Однако и в этой гипотезе еще много белых пятен. Едва ли можно себе представить, что секреция альдостерона подчинена в основном гуморальным механизмам и происходит без участия волюморецепторов, заложенных в артериях и клубочковом аппарате почек. На основании имеющихся факторов следует предполагать

Схема «обратной связи» в регуляции секреции альдостерона (по Davis)



существование непосредственной связи между гломерулотропином Farrell и системой ренин — ангиотензин (Wolff, 1964). Возможность такой связи не отрицает и Davis.

Таким образом, на настоящем этапе следует признать, что в систему волюморегуляции включены как гипоталамус (Farrell), так и почки и что при различных патологических состояниях расстройства регуляторных механизмов могут быть независимы друг от друга.

Бурное развитие всех отраслей медицинской науки позволяет надеяться, что физиологические механизмы волюморегуляции будут полностью выяснены в самые ближайшие годы.

Сохранение постоянства осмотического давления и объема жидкостей организма осуществляется, таким образом, посредством безусловных рефлексов, замыкающихся в области гипоталамуса и включающих гуморальные механизмы передачи возбуждения. В соответствии с учением И. П. Павлова о пищевом центре регуляция водного обмена распространяется и на определенные зоны коры больших полушарий. Именно кора головного мозга держит в своем ведении все явления, происходящие в живом организме, и, что особенно важно, высшие отделы нервной системы связывают внутреннюю среду организма с внешним миром, во многом определяя поведение живого организма при малейших отклонениях от нормы в химической структуре и объеме его жидких сред.

Регулятором водного баланса и электролитного равновесия жидкостей тела является чувство жажды, побуждающее живой организм разыскивать воду. Субъективное ощущение жажды нельзя представлять себе, как выражение сухости слизистой оболочки рта и носоглотки. Состояние жажды есть следствие ограничения водного режима, ведущего к повышению возбудимости «водного» центра.

Ощущение жажды развивается уже при дефиците 1—1,5% воды (Peters). Таким образом, система нейроэндокринной регуляции гомеостазиса представляет собой весьма чувствительный механизм, с которым могут конкурировать лишь немногие технические измерительные приборы с погрешностью измерения ниже 5%.

Известно, что у новорожденных и детей грудного возраста кора головного мозга характеризуется незаконченностью морфологической и функциональной дифференцировки (Н. И. Красногорский, М. С. Маслов и др.). Любое раздражение легко генерализуется по нервной системе, нервные центры быстро истощаются. Эти особенности ярко проявляются и в отношении «водного» центра. Чувство жажды у маленького ребенка проявляется общим беспокойством, двигательным возбуждением, плачем. Взрослые воспринимают эти реакции как проявления голода, дают ребенку материнское молоко или смеси, нарушая тем самым режим кормления. Как указывает А. Ф. Тур, длительный перекорм резко понижает возбудимость пищевого центра и ведет к глубокому снижению и даже почти полному угасанию не только условных, но и безусловных пищевых рефлексов. И хотя принято считать, что суточная потребность грудного ребенка в воде покрывается за счет материнского молока, введение дополнительных количеств воды необходимо в жаркие летние месяцы, а также в тех случаях, когда ребенка переводят на искусственное вскармливание. По-видимому, ребенка следует поить и в том случае, если он проявляет признаки «голода» в часы, не соответствующие режиму его кормления.

Возвращаясь к физиологическим механизмам возникновения жажды, укажем, что, по Б. Д. Кравчинскому, в центре всех явлений лежит сохранение натрия, выделение которого при продолжительном состоянии жажды снижается.

Повышение осмотического давления во внеклеточной жидкости стимулирует секрецию антидиуретического гормона, благодаря чему вода максимально задерживается почками. Но при этом следует обратить внимание на то обстоятельство, что данный механизм экономии воды у новорожденных и детей раннего возраста функционирует неудовлетворительно. В результате транзиторной гипернатриемии потеря воды распределяется между внутри- и внеклеточной жидкостью и, таким образом, объем циркулирующей крови сохраняется относительно постоянным. Прием воды ведет к быстрому восстановлению объема жидкостей тела.

Физиологические механизмы регуляции водно-солевого равновесия схематически представлены на рис. 4.

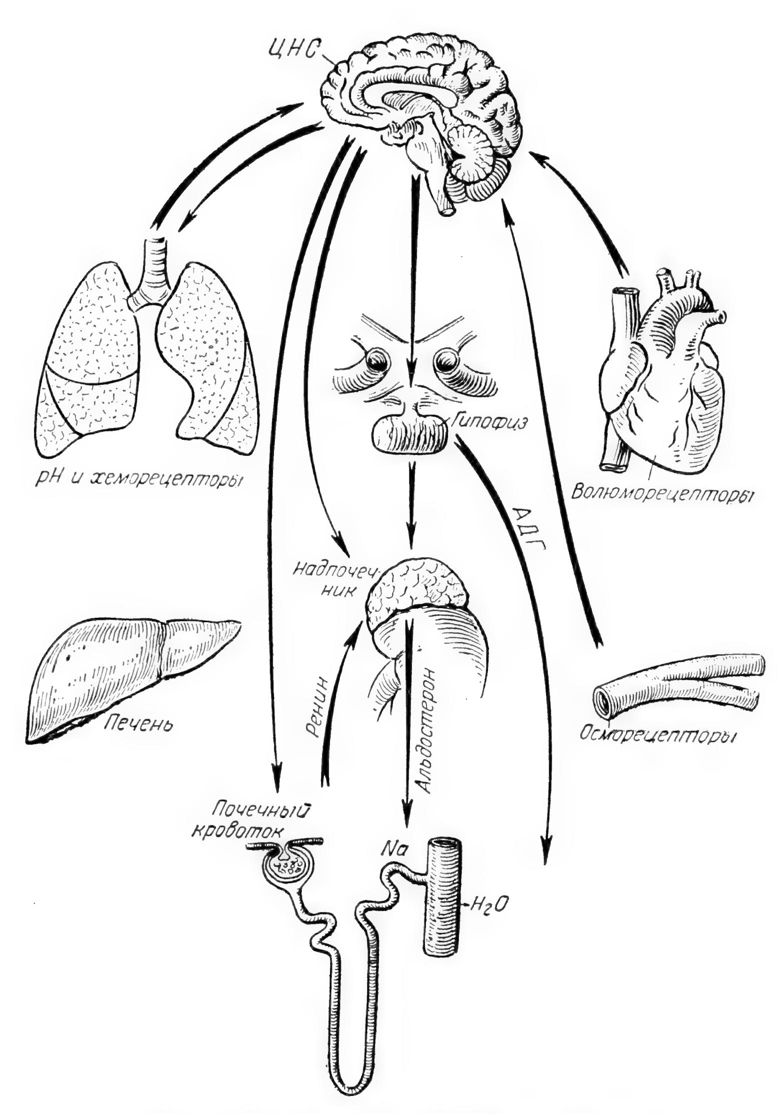


Рис. 4. Схема регуляции водно-солевого обмена.

В представленной схеме получили отражение важнейшие закономерности гомеостазиса в том виде, в каком они изучены у взрослых людей в эксперименте.

Особенности нейро-эндокринных и почечных механизмов регуляции гомеостазиса в растущем организме будут рассмотрены при изложении патологии водно-солевого обмена у детей, ибо своеобразие функции органов, участвующих в системе регуляции, обусловливает многие особенности патологии.

Глава IV

ВАЖНЕЙШИЕ РАССТРОЙСТВА ВОДНО-СОЛЕВОГО РАВНОВЕСИЯ

1. Изменение ионной структуры жидкостей организма (дизосмия, дизиония)

Расстройства водно-солевого обмена встречаются в детском возрасте при многих заболеваниях и нередко служат причиной развития ряда неспецифических синдромов. В одних случаях эти синдромы, например эксикоз или отечный синдром, доминируют в клинике основного страдания, в других обнаруживаются при более тщательном обследовании больного ребенка (сдвиги кислотно-щелочного равновесия, дефицит калия и т. д.). И хотя теоретическая биохимия утверждает мнение, согласно которому каждое изменение структуры и функции ткани и клетки имеет свой «биохимический эквивалент», в клинике далеко не всегда удается связать появление тех или иных синдромов со строго определенными биохимическими сдвигами, так как патология нарушения обмена всегда носит комплексный характер.

Существенной опорой для клинического толкования обменных сдвигов является эксперимент, позволяющий воспроизвести у животных изолированные расстройства обмена воды, натрия, калия, кальция и других биохимических компонентов, хотя, естественно, результаты «чистого» опыта следует переносить в клинику с очень большой осторожностью.

Характер расстройств водно-солевого обмена при патологии детского возраста редко определяется природой основного заболевания. Лишь при немногих заболеваниях эти расстройства можно назвать «специфическими», например гипохлоремический алкалоз при пилоростено-

зе, гипонатриемия, ацидоз, гиперкалиемия при поражении надпочечников, повышение содержания калия в плазме при почечной недостаточности.

Количественные и качественные сдвиги в обмене воды и электролитов определяются состоянием регуляторных механизмов (нервная система, надпочечники, почки) и нередко тяжестью и величиной потерь — при желудочно-кишечных заболеваниях или при болезнях почек.

Все многообразие расстройств водно-солевого гомеостазиса, встречающихся в детской клинике, условно можно объединить в четыре основных группы.

1. Изменение осмотического давления жидкостей, осмотическая гипо- или гипертония. Так как в клинической практике исследованию доступна лишь внеклеточная жидкость, анализ этих состояний сводится в конечном итоге к рассмотрению гипо- и гипернатриемии.

2. Расстройства обмена калия (калиопенический синдром и гиперкалиемия).

3. Изменения объема жидкостей организма — дегидратация и гипергидратация.

4. Изменение реакции внутренней среды — ацидоз и алкалоз.

Даже не прибегая к математическому расчету, можно сказать, что варианты возможных сочетаний этих синдромов в клинике довольно разнообразны.

С биохимической точки зрения о состояниях *плазматической гипертонии, или гипернатриемии, гиперсалиемии,* следует говорить во всех случаях, когда содержание натрия в плазме крови превышает 150 м-экв/л.

Гипернатриемия у детей обнаруживается при следующих заболеваниях:

1. Заболевания, протекающие с поражением центральной нервной системы (менингиты, энцефалиты). Согласно данным, полученным в клинике раннего возраста кафедры педиатрии ЦИУ Ю. Е. Вельтищевым, Н. М. Златковской, а также по данным Boda и Kiss, гипернатриемия выявляется у многих детей, поступающих с явлениями нейротоксического синдрома (грипп, респираторные вирусные инфекции, дизентерия и т. д.).

2. Острые желудочно-кишечные заболевания (колиэнтериты, диспепсия), при которых механизм возникновения гипернатриемии связан с преобладанием

потерь воды над потерями соли (обильный водянистый стул).

3. Пневмония с токсикозом и острые респираторные вирусные инфекции, при которых в связи с легочной гипервентиляцией организм теряет почти чистую воду (Керпель-Фрониус).

4. Длительное или резкое перегревание ребенка при ограничении жидкости.

Более редкими причинами гипернатриемии могут явиться состояния полиурии (почечный несахарный диабет, сморщенная почка), диабетическая кома и другие коматозные состояния. В практике педиатра могут встретиться такие гиперсалиемии, которые возникают при вскармливании ребенка недостаточно разведенными сухими смесями (Wallace, 1958).

Наконец, необоснованное введение концентрированных растворов хлористого натрия детям, особенно в раннем возрасте, может обусловить развитие гипернатриемии.

Таким образом, плазматическая гипертония (гиперсалиемия) развивается при таких нарушениях водно-солевого баланса, когда потери воды превышают потери соли, или в тех случаях, когда ребенок получает относительно больше соли, чем воды. Последний вариант может иметь место главным образом у детей раннего возраста, у которых способность почек противостоять нагрузке солями снижена.

Несколько иным представляется механизм развития осмотической гипертонии при нейротоксическом синдроме (грипп, дизентерия и т. д.), когда гипернатриемия связана не столько с потерями воды, сколько с нарушениями клеточного метаболизма. Повышение уровня натрия во внеклеточной жидкости объясняется его мобилизацией из депо (кости) в ответ на резкое повышение осмотического давления внутри клеток, а также сдвигом воды внутрь клетки. Однако осмотическое давление в клетке сохраняется более высоким, в связи с чем развивается внутриклеточный отек (отек и набухание мозга, миокарда и др.).

При заболеваниях центральной нервной системы возможен еще один механизм гипернатриемии, заключающийся в изменениях чувствительности осморецепторов. При этом повышение осмотического давления в плазме

не сопровождается секрецией антидиуретического гормона и, следовательно, задержкой эквивалентного количества воды в почках. Клиническим выражением снижения чувствительности осморецепторов у таких больных является потеря чувства жажды.

Введение больших количеств натрия в эксперименте ведет к гибели животных, причем экспериментальная гипернатриемия характеризуется признаками поражения центральной нервной системы: беспокойством, судорогами, комой и смертью от паралича дыхания (Winkler, Gomory и др.).

В клинике состояния гиперсалиемии также проявляются общим беспокойством ребенка, общими клонико-тоническими судорогами, мучительной жаждой, высокой температурой. Сосудистый коллапс обычно не наступает.

Основные признаки и методы лечения различных типов гипернатриемии представлены нами в табл. 18 (по Керпель-Фрониусу с некоторыми изменениями и дополнениями).

Необходимо подчеркнуть, что гипернатриемия не представляет собой самостоятельного заболевания — это синдром, который нужно уметь выявить среди разнообразных клинических проявлений болезни, так как значительное повышение осмотического давления в жидкостях тела само по себе может явиться причиной гибели ребенка.

Состояния *осмотической гипотонии* характеризуются снижением уровня натрия в сыворотке (плазме) крови ниже 137 м-экв/л (315 мг%).

По Elkinton, Danowsky, существуют следующие типы гипонатриемии:

1. Гипонатриемия с уменьшением общего количества натрия в организме (потеря солей).

2. Гипонатриемия с нормальным общим содержанием натрия.

3. Гипонатриемия с увеличением общего содержания натрия в организме (так называемое разведение натрия).

Первый тип гипонатриемии, развивающейся в связи со значительными потерями соли, отмечен при всех заболеваниях, при которых создаются условия для этих потерь: при заболеваниях желудочно-кишечного тракта,

Таблица 18

Основные признаки и методы лечения различных типов гипернатриемии

Тип и причина	Признаки	Лечение
1. Гипернатриемия с клеточной гипергидратацией (нейротоксический синдром)	Судороги, гипертермия, кома, явления отека мозга	Лечение основного заболевания Избегать введения солей. Дегидратационная терапия
2. Гипернатриемия вследствие дефицита воды (полиурия, гипервентиляция, желудочно-кишечные заболевания, болезни центральной нервной системы)	Анамнестические даннные, свидетельствующие о потерях воды, эксикоз, лихорадка, общее беспокойство, судороги	Капельные внутривенные вливания $^1/_3$ части физиологического раствора и $^2/_3$ раствора глюкозы
2а. Гипернатриемия вследствие нарушения осморецепции	Заболевание мозга в анамнезе, высокий диурез, сниженная концентрационная способность почек. Признаки эксикоза. Лихорадка	Введение большого количества жидкости без соли. Лечебное применение АДГ (вазопрессина)
3. Гипернатриемия с задержкой натрия в организме;		
а) отеки при ограничении жидкости;	а) отеки, жажда, беспокойство, лихорадочное состояние;	а) осторожное введение воды без соли (раствор глюкозы);
б) первичный альдостеронизм (опухоль надпочечника);	б) гипохлоремический алкалоз, дефицит калия, полиурия, гипостенурия;	б) введение калия
в) чрезмерное введение соли	в) отеки, лихорадка	

надпочечников и почек. Особого упоминания заслуживают также состояния гипосалиемии, которые связаны с расстройством нервной регуляции водно-солевого обмена (солевой диабет).

Как правило, организм теряет натрий вместе с жидкостью, однако потери воды и соли не эквивалентны друг другу: теряемая жидкость гипертонична по отношению к плазме. Это обстоятельство приобретает особое значение в клинике, так как гипонатриемия с уменьшением общего количества натрия в организме всегда сочетается с явлениями обезвоживания (эксикоза). В то же время разница осмотического давления в интерстициальной и клеточной жидкости способствует притоку воды в клетки (внутриклеточный отек). Оценка особенностей клинической картины этого типа гипонатриемии затруднена наличием целого ряда сопутствующих нарушений: эксикоза и ангидремического расстройства кровообращения, присоединяющегося ацидоза и дефицита калия, отека и набухания клеток. Кроме того, клиническая выраженность симптомов гипонатриемии зависит от темпов ее развития: клиника тем ярче, чем быстрее развивается дефицит натрия. При медленно развивающемся дефиците какие-либо клинические симптомы, указывающие на гипосалиемию, могут вообще отсутствовать. В таких случаях говорят об асимптоматической гипонатриемии. Нам приходилось наблюдать ее у детей при гипотрофии и при токсико-дистрофическом состоянии, возникших на почве желудочно-кишечных заболеваний. Другой причиной асимптоматической гипонатриемии могут быть заболевания центральной нервной системы (например, менингиты), причем эксикоз в таких случаях отсутствует.

Закономерным следствием острого развития гипонатриемии, достигаемого в эксперименте путем перитонеального диализа и вымывания натрия, является недостаточность периферического кровообращения и сосудистый коллапс, в результате которого животные погибают. В клинике остро развившийся дефицит натрия характеризуется падением артериального давления и недостаточностью периферического кровообращения, сочетающейся с общей слабостью, анорексией, почечной недостаточностью. Выше уже подчеркивалось существование прямой зависимости между содержанием натрия

в плазме и тонусом сосудов, что находит свое подтверждение и в развитии коллапса при гипонатриемии.

Относительно почечной недостаточности следует отметить, что в ее клинике первостепенное значение имеют сопутствующие гипонатриемии эксикоз и ангидремия. McCance, Cort, а также Gomory показали, что при дефиците натрия клубочковая фильтрация в почках уменьшается, хотя и в меньшей степени, чем величина почечного плазмотока. Прямым следствием такого состояния является неспособность почки вывести избыток воды, для того чтобы восстановить изотонию жидкостей. Вода реабсорбируется в канальцах в связи с замедленным током мочи, но едва ли этот процесс можно связать с избыточной продукцией антидиуретического гормона, как это предполагает Polaček.

О парадоксальном повышении реабсорбции воды в почечных канальцах свидетельствует довольно часто обнаруживаемый у больных высокий удельный вес мочи, однако при тяжелых формах эксикоза и шока отмечается изо- и гипостенурия.

Сопутствующая гипонатриемии азотемия (повышение содержания остаточного азота в крови до 100 мг% и выше) носит преимущественно экстраренальный характер и до известной степени компенсирует снижение осмотического давления во внеклеточной жидкости.

Гипонатриемия с уменьшением общего содержания натрия в организме может иметь место при следующих заболеваниях (и состояниях).

1. Острые желудочно-кишечные заболевания у детей (дизентерия, энтериты, сальмонеллезы).
2. Нефрит с потерей солей (salt loosing nephritis).
3. Выраженная недостаточность надпочечников (синдром Дебре—Фибигера) и болезнь Аддисона.
4. Кишечная фистула.
5. Бесконтрольное применение диуретических средств и повторные абдоминальные пункции (ревматизм и недостаточность кровообращения).
6. Значительные потери натрия с потом.
7. Вскармливание грудных детей слишком разведенными смесями и длительная бессолевая диета. В этих случаях более вероятно развитие асимптоматической гипонатриемии, так как организм адаптируется к снижению осмотического давления во внеклеточной жидкости.

8. Солевой диабет при заболеваниях центральной нервной системы, причиной которого может служить снижение чувствительности волюморецепторов и отсутствие адекватной секреции альдостерона.

Тяжелые клинические проявления дефицита натрия были описаны в 1949 г. Schroeder у больных с недостаточностью кровообращения на почве ревматизма и при хроническом нефрите. Все эти больные в течение длительного периода получали бессолевую диету и ртутные диуретики. Тяжесть общего состояния, по мнению автора, не была связана с потерями воды; наоборот, у всех больных отмечались отеки, сочетавшиеся с гипонатриемией (содержание натрия в плазме 111—128 м-экв/л).

Лечебные мероприятия при гипонатриемии, при которой уменьшено общее количество натрия в организме, должны быть направлены на восстановление запасов натрия, а также на борьбу с эксикозом и недостаточностью периферического кровообращения. Состояния гипонатриемии, при которой общее количество натрия в организме не изменено, наблюдаются в случаях «водной интоксикации» — симптомокомплекс, развитие которого вызвано введением чрезмерных количеств воды или гипотонических растворов. Одним из условий возникновения такого состояния является снижение гломерулярной фильтрации, в связи с чем почки оказываются не в состоянии вывести из организма излишки воды.

Другим фактором, способствующим задержке избыточных количеств воды, может оказаться недостаточность надпочечников. Гипонатриемия развивается не только при парентеральном введении гипотонической жидкости, но и при питье значительных количеств воды, если у больных имеется олигурия или анурия (Baskin и соавторы).

Гипотония внеклеточной жидкости ведет к сдвигу воды в клетке, где скапливается до $^2/_3$ введенной жидкости, в силу этого отеки при водной интоксикации отсутствуют. Состояния водной интоксикации могут возникнуть при неправильном ведении регидратационной терапии, например при токсикозе с эксикозом (М. С. Маслов); они наблюдаются при травмах, сочетающихся со значительной кровопотерей и в послеоперационном периоде.

Симптоматология водного отравления во многом зависит от темпов его развития. При бурном течении выявляются симптомы поражения нервной системы: беспокойство, общее возбуждение, переходящее в сопор и кому, резкая гипотония мышц, тремор и мышечные подергивания, тонико-клонические судороги, коллапс. Помимо этого, отмечаются тошнота, головокружения, рвота. Тургор тканей при водной интоксикации сохраняется нормальным, кожа влажная, теплая.

При исследовании крови обнаруживается резкое снижение содержания натрия (гипоэлектролитемия), общего белка, гемоглобина. Нередко имеется гемолиз и гематурия. В моче находят также белок и цилиндры.

При более медленном развитии все симптомы выражены менее ярко.

Патогенез водного отравления первоначально связывался со значительным повышением внутричерепного давления (Rowntree), однако в настоящее время симптоматология этого состояния объясняется внутриклеточным отеком (Baskin), нарушением клеточного обмена, выходом калия из клеток, в связи с чем особенно страдают клетки нервной системы.

Борьба с водной интоксикацией осуществляется путем ограничения приема жидкости, а также путем введения гипертонических растворов хлористого натрия (2—5%).

Если принять во внимание, что объем внеклеточной жидкости составляет в среднем 20% веса тела, то, зная содержание натрия в сыворотке крови и вес ребенка, можно ориентировочно рассчитать количество 5% раствора хлористого натрия (около 1 м-экв/мл), необходимое для введения:

$$\text{мл } 5\%\ NaCl = (140 - \text{Na сыв.}) \times \text{вес в кг} \times 0{,}20 \text{ или } (140 - \text{содержание натрия в м-экв/л}) \times \frac{\text{вес в кг}}{5}.$$

Еще Rowntree (1923) показал, что введение гипертонических растворов хлористого натрия ведет при водной интоксикации к немедленному улучшению общего состояния. Вполне понятно, что наряду с мерами, направленными на устранение этого синдрома, должно проводиться лечение основного заболевания, а также сопутствующей почечной недостаточности.

Гипонатриемия, развившаяся на фоне задержки натрия в организме, наблюдается главным образом при отечном синдроме и обусловлена «разведением» внеклеточного натрия, общее количество которого увеличено по сравнению с нормой. Разумеется, «разведение» натрия имеет место и при водной интоксикации, при которой, однако, общее содержание натрия уменьшено или нормально.

Задержка натрия во внеклеточной жидкости почти всегда связана с появлением отеков. Исключение может составить лишь первичный альдостеронизм (синдром Конна), при котором отеки, как правило, отсутствуют.

Talso называет «парадоксальной» гипонатриемию у больных с отечным синдромом. Такая гипонатриемия развивается медленно, постепенно и не влечет за собой той яркой и пестрой симптоматики, которая наблюдается при «водной интоксикации» или при гипонатриемии, связанной с истощением запасов натрия в организме. Чаще всего гипонатриемии разведения отмечаются у больных ревматизмом с выраженной недостаточностью кровообращения, а также при нефротическом синдроме. Непосредственными причинами гипонатриемии у этих больных следует считать расстройство осморегуляции, длительное лечение бессолевой диетой и препаратами диуретического действия.

По Керпель-Фрониусу, у таких больных имеет место «настройка» осморегуляции на более низкий уровень осмотического давления в жидкостях организма. Основным проявлением гипонатриемии разведения становятся отеки, совершенно не поддающиеся влиянию комплексной терапии (стероидные гормоны, диуретики и т. д.). При повторных абдоминальных пункциях у больных с асцитом существует опасность развития гипонатриемии истощения (синдром солевого истощения).

Следует подчеркнуть, что попытки устранить гипонатриемию разведения введением хлористого натрия всегда ведут к ухудшению общего состояния, нарастанию отеков и других проявлений недостаточности кровообращения у больных ревматизмом. Единственным методом лечения гипонатриемии разведения может быть ограничение жидкости и назначение препаратов калия (калиевая диета, парентеральное и пероральное введение солей калия).

2. Нарушения обмена калия

Физиология и патология обмена калия представляют собой проблему, которая 15—20 лет назад интересовала лишь биохимиков и физиологов, занимавшихся изучением водно-солевого обмена (С. Я. Капланский, Х. С. Коштоянц и др.), но в течение последних лет она привлекла серьезное внимание клиницистов. В связи с выяснением той громадной роли, которую играет калий в регуляции нервно-мышечной возбудимости, в обмене макроэргических фосфатов (АТФ), а также в синтезе медиаторов нервного возбуждения, изучение обмена калия при патологии проводилось во все более широких масштабах. В результате этого изучения, дополненного экспериментальными данными, выяснилось существование клинических синдромов, связанных с дефицитом или избытком калия в организме. Дефицит калия развивается в результате потерь с частым жидким стулом, с мочой и рвотными массами, а также при ограниченном поступлении калия в организм в связи с голоданием. Так как калий — преимущественно внутриклеточный катион, при распаде тканевых белков он усиленно выводится из организма, причем на каждый грамм азота мочи приходится 3 м-экв. (120 мг) калия. Если при биохимическом исследовании мочи обнаруживается, что экскреция калия по отношению к выведению азота повышена, то это свидетельствует о выходе калия из клеток: теряется внутриклеточный калий. Тесная взаимосвязь между обменом калия и обменом азота должна учитываться при лечении дистрофических состояний у детей. Введение плазмы и других белковых препаратов, применение анаболических гормонов, витаминов не всегда достигает цели. Зачастую вес ребенка не восстанавливается, потому что не принимаются меры, направленные на устранение дефицита калия. Необходимо подчеркнуть, что биохимические исследования плазмы крови и мочи далеко не во всех случаях позволяют выявить недостаток калия в организме: гипокалиемия может быть замаскирована сгущением крови (ангидремия). В таких случаях при выраженном общем дефиците калия обнаруживается нормальное его содержание в плазме. Одним из методов выявления внутриклеточного дефицита может быть исследование содержания калия

в эритроцитах. Однако следует помнить, что эритроциты — рудиментарные безъядерные клетки и изменения в содержании эритроцитарных электролитов не могут полностью отражать сдвиги, имеющиеся в клетках нервной, мышечной и других систем организма.

В практической работе педиатра дефицит калия может встретиться при следующих заболеваниях:

1. Острые и хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, особенно при наслоении токсического симптомокомплекса.

2. Пилоростеноз и другие хирургические заболевания желудочно-кишечного тракта (кишечные свищи).

3. Заболевания, характеризующиеся развитием гиперальдостеронизма: ревматизм и недостаточность кровообращения, нефротический синдром, безбелковые отеки.

4. Семейный периодический паралич.

5. Влияние стероидных гормонов, применяемых с лечебной целью (ДОК, альдостерон, кортизон, в меньшей степени преднизон, преднизолон и другие препараты).

6. Влияние препаратов диуретического действия — ртутных и нертутных соединений.

7. Влияние ионообменных смол, применяемых с терапевтической целью.

8. Диабетический ацидоз.

Наиболее значительны потери калия при желудочно-кишечных заболеваниях, так как все пищеварительные соки содержат калий в более высокой концентрации, чем плазма, что видно из табл. 19 (по Керпель-Фрониусу).

Содержание калия в кале при поносе достигает 60 м-экв/л, в моче колеблется от 10 до 100 м-экв/л. В поте содержание калия также относительно велико — 10—15 м-экв/л; таким образом, значительное потение может способствовать развитию дефицита.

Развитие гипокалиемии может наблюдаться также в связи с введением значительных количеств глюкозо-солевых растворов, лишенных калия, или при заменном переливании крови новорожденным, когда используется кровь, значительно разведенная консервантами (И. Р. Зак, В. А. Таболин, М. Г. Фельдман, Ю. Е. Вельтищев). Гипокалиемия может возникнуть при введении больших количеств белка и глюкозы, так как анаболи-

Таблица 19

Содержание калия в плазме и пищеварительных соках

	К (в м-экв/л)
Плазма	4—5,5
Желудочный сок	10—20
Кишечный сок	10—15
Панкреатический сок	10—15
Желчь	10—15
Слюна	20—30

ческие процессы (отложение гликогена, синтез белка) требуют присутствия ионов калия, в связи с чем при указанных условиях может наступить его сдвиг из внеклеточной среды в клетки. При тяжелом поносе и рвоте дефицит калия может достигнуть $^1/_4$ всех запасов его в организме. По Darrow, у детей раннего возраста при поносе теряется до 12 м-экв. калия на 1 кг веса.

Клиническую картину синдрома калиопении характеризуют следующие признаки:

1. Стойкая депрессия, угнетение, безразличие к окружающему.
2. Выраженная мышечная гипотония, доходящая в тяжелых случаях до парезов и параличей, гипорефлексия.
3. Явления сердечной недостаточности, расширение границ сердца, тахикардия, снижение артериального давления (чувствительность к препаратам наперстянки при этом повышается).
4. Электрокардиографические изменения: расширение интервала $Q — T$, снижение интервала $S — T$ ниже изолинии, волнообразный широкий и плоский зубец T, появление зубца U.
5. Парез кишечника, а в тяжелых случаях паралитическая непроходимость.
6. Расстройства дыхания — снижение глубины, ограничение экскурсии диафрагмы.
7. Нарушение почечной концентрационной функции.

Ни один из этих признаков, взятый в отдельности, не

может считаться специфическим для дефицита калия; более того, изолированный дефицит калия в клинике почти никогда не встречается, а всегда сочетается с другими обменными нарушениями, а также с симптомами основного заболевания. Однако при выявлении указанного выше симптомокомплекса с соответствующими электрокардиографическими изменениями диагноз калиопении не вызывает сомнения и может быть поставлен даже без биохимического исследования.

В отношении влияния калия на нервную (и мышечную) возбудимость можно отметить, что он является антагонистом кальция: при уменьшении содержания калия в клетке и внеклеточной жидкости возбудимость нервной системы снижается. Этим отчасти объясняется состояние нервно-психического угнетения, которое наблюдается при калиопеническом синдроме. Несомненно, в генезе этих расстройств имеет место и нарушение проводимости нервного импульса в синапсах, и недостаток энергии, высвобождаемой при распаде богатых ею соединений (АТФ, креатин-фосфат и др.). Тяжелая интоксикация, обусловленная основным заболеванием, и наличие эксикоза также могут быть причиной депрессии, сопора и комы.

Прямая связь между изменением тонуса мышц, гипорефлексией и сдвигами в обмене калия установлена при изучении семейного периодического паралича. Патогенез этого страдания ранее связывали с приемом больших количеств углеводов и белка, в связи с чем организм расходует значительные количества внеклеточного калия и развиваются гипокалиемия, парезы и параличи. Обычно такое состояние наступает при пробуждении или во время сна, в процесс оказываются вовлеченными все группы мышц, за исключением диафрагмы, глотательной и мимической мускулатуры (Schreier).

Падение уровня калия при периодическом параличе обусловлено секрецией альдостерона (Conn, Streeten, 1960), содержание которого в моче больных увеличено, однако заболевание не связано с патологией надпочечников. Предполагают, что непосредственной его причиной являются расстройства деятельности гипоталамуса, где образуются избытки «гломерулотропного гормона».

Во всяком случае наблюдения за уровнем калия в сыворотке при семейном периодическом параличе по-

зволили подметить, что и при других заболеваниях в случае развития гипокалиемии тонус мышц резко снижается вплоть до развития парезов и параличей.

Изменения со стороны сердца при калиопеническом синдроме связывают прежде всего с ослаблением процессов обмена энергии, обеспечивающих сокращение миокарда (энергодинамическая недостаточность, по Hegglin).

Изменения электрокардиограммы проявляются на том ее участке, который, по А. Ф. Самойлову, характеризует состояние обменных процессов в миокарде, т. е. интервал $S - T$ (рис. 5). Несомненно, изменения электрокардиограммы, описанные при калиопеническом синдроме, могут иметь и другое происхождение (гипоксия миокарда, интоксикации и т. д.). Правильная оценка электрокардиографических изменений может быть дана только при учете особенностей клинической картины заболевания.

Описанные некоторыми авторами некрозы в миокарде при экспериментальной калиопении (Керпель-Фрониус, Henrikson, Miller, Darrow и др.) едва ли патогенетически связаны с гипокалиемией, но обусловлены влиянием целого комплекса факторов. Более того, экспериментальные гипокалиемии воспроизводились обычно путем длительного введения ДОК, который, как показал Селье, может вызвать некрозы в миокарде независимо от содержания калия.

Парез кишечника также не является специфическим признаком калиопенического синдрома и может быть связан с гипоксией (например, при пневмонии) или с поражением нервных сплетений кишечника (Б. Н. Могильницкий).

Парез кишечника и паралитическая непроходимость особенно часто возникают при калиопеническом синдроме у детей раннего возраста (токсикоз с эксикозом при кишечных инфекциях). Наблюдая дефицит калия у старших детей при ревматизме с недостаточностью кровообращения и при нефротическом синдроме, А. И. Морозов и С. М. Левина не отмечали выраженного пареза: дефицит калия у больных сопровождался явлениями атонии кишечника (задержка стула) и его вздутием.

Тяжелый дефицит калия может быть причиной паралича дыхательного центра, однако расстройства ды-

хания при калиопении чаще связаны с ослаблением дыхательной мускулатуры или с резким метеоризмом.

Нарушения почечной функции при тяжелом дефиците калия выражаются в потере способности концентри-

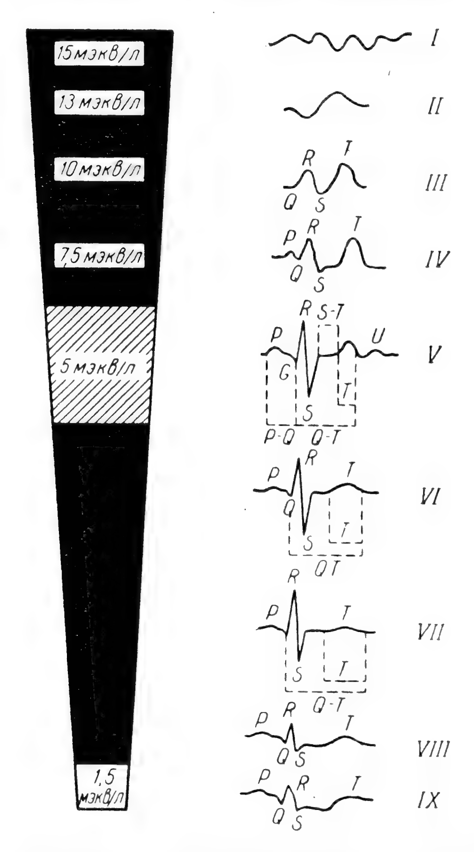


Рис. 5. Изменения электрокардиограммы в зависимости от содержания калия в сыворотке крови.

ровать мочу, что клинически выражается в полиурии, гипо-изостенурии. Введение антидиуретического гормона не вызывает повышения удельного веса мочи. Таким образом, при нефропатии, связанной с дефицитом калия, речь идет о нарушении функции дистальных канальцев почки, которые становятся нечувствительными

к АДГ (Schwartz, Rilmen). Причиной таких нарушений считается расстройство энергетического обмена в почечной ткани, вследствие чего все процессы, протекающие с поглощением энергии, подавляются. Нарушенные функции почек при дефиците калия восстанавливаются очень медленно, так же как и все другие расстройства, наблюдающиеся при этом синдроме.

Лечение калиопенических состояний вообще представляет собой трудную задачу для врача, хотя от ее решения во многом зависит прогноз основного заболевания (Ю. Е. Вельтищев, Robinson).

Положение осложняется тем, что всасывание перорально введенных препаратов при наличии пареза желудочно-кишечного тракта резко нарушено, поэтому применение препаратов калия внутрь может достигнуть цели только при умеренном дефиците калия в организме.

С этой точки зрения применяемая в клинике калиевая диета при ревматизме или желудочно-кишечных заболеваниях должна рассматриваться как профилактическая, но не лечебная мера.

Для обоснования такой диеты необходимо иметь представление о содержании калия в продуктах питания. Особенно много калия в следующих продуктах (по Hamburger):

Фасоль, горох, чечевица	7—13	г/кг
Орехи, миндаль	4— 8	»
Свежие овощи (салат, капуста, цветная капуста, редис)	2— 8	»
Свежие фрукты (черешня, виноград)	0,7—4,5	»
Картофель	4	»
Мясо	4	»
Молоко	1,5	»
Яйца	1,3	»
Сыр	1	»
Хлеб	1,2	»

Во многих клиниках для детей раннего возраста у нас и за рубежом находит применение морковный суп Моро, содержащий 300—500 мг% калия. Применение морковного супа оправдано не только в отношении предупреждения тяжелых дефицитов калия, но и в отношении дезинтоксикации. Однако, как указывает Reimold, его назначение при наличии тяжелого пареза кишечника

сопряжено с риском развития механической непроходимости.

При клинически выраженном дефиците калия диететических мероприятий становится недостаточно: необходимо применение препаратов калия.

Согласно мнению большинства авторов, для восстановления баланса калия его препараты можно вводить внутривенно в таком количестве, которое не превышает 3 м-экв/кг веса (120 мг калия), так как парентеральное введение сопряжено с риском интоксикации, тогда как при назначении внутрь этот риск практически не существует. Для парентерального введения мы применяли 7,5% раствор хлористого калия, который содержит 1 м-экв. калия и 1 м-экв. хлора в 1 мл. При дефиците калия у детей с желудочно-кишечными заболеваниями, при ревматизме с недостаточностью кровообращения этот раствор вводили внутривенно вместе с растворами глюкозы из расчета 0,5—2 мл/кг веса в сутки, в течение 2—3 дней, а затем обычно переходили на пероральное применение препаратов калия. Детям старшего возраста при показаниях назначали от 2 до 6 г хлористого калия в виде порошка внутрь. В некоторых клиниках для парентерального введения используется изотонический 1,1% раствор хлористого калия, который вводят подкожно из расчета 10 мл на 1 кг веса.

Н. В. Ванюков при лечении гипокалиемии у детей, страдающих желудочно-кишечными заболеваниями, получал хорошие результаты от применения растворов Рингера. Однако низкое содержание калия (20 мг%) едва ли может возместить дефицит этого электролита при тяжелой колиопении (Pettinari-Dagradi). Наряду с перечисленными растворами для лечения состояний дефицита калия находит применение раствор Дарроу, главным образом в зарубежных клиниках. В состав этого раствора входят следующие компоненты: хлористый натрий 0,24—0,28 г, хлористый калий 0,38—0,42 г, лактат натрия 0,55—0,63 г, бидистиллированная вода 100 мл. Этот раствор вводят внутривенно под биохимическим и электрокардиографическим контролем в количестве не более 80 мл/кг в сутки (т. е. до 4 м-экв. калия на 1 кг веса).

Преимуществом этого раствора перед другими является преобладание щелочных валентностей (ион молоч-

ной кислоты быстро разрушается), в связи с чем показанием к его применению может быть тяжелый дефицит калия, сочетающийся с ацидозом. В отечественных клиниках при этих показаниях комбинируют растворы хлористого калия с растворами бикарбоната натрия.

При лечении желудочно-кишечных заболеваний у детей раннего возраста раствор Дарроу, включающий лактат натрия, в последние годы не находит применения, так как окончательно выяснилось, что ион лактата при кишечном токсикозе не подвергается окислению и, следовательно, не оказывает влияния на измененное кислотно-щелочное равновесие. Однако раствор Дарроу может быть применен при состояниях ацидоза с гипокалиемией у детей более старшего возраста при целом ряде заболеваний (диабетическая кома, заболевания нервной системы).

Выше упоминалось, что парентеральное введение препаратов калия сопряжено с риском интоксикации. В связи с этим необходима большая осторожность при лечении калиопенического синдрома, так как превышение дозы может вызвать развитие гиперкалиемии, далеко не безразличной для организма. Гиперкалиемия, обусловленная заболеванием, чаще всего отмечается при острой почечной недостаточности (А. Я. Пытель), когда в силу резкого падения величины почечной фильтрации в организме накапливаются значительные количества этого электролита. Гиперкалиемия обнаруживается при недостаточности функции коры надпочечников (например, при синдроме Дебре — Фибигера), при нейротоксическом синдроме (грипп, дизентерия и т. п.), особенно при наличии олигурии и анурии. Гиперкалиемию можно обнаружить и при воспалении легких, если оно сопровождается выраженными симптомами дыхательной недостаточности или нейротоксическим синдромом. Гиперкалиемией сопровождаются шоковые состояния, кризы при болезни Аддисона, диабетическая кома.

Вероятность развития гиперкалиемии существует при переливаниях крови, срок хранения которой превышает 10 дней. Как показали наши исследования (И. Р. Зак, В. А. Таболин, М. Г. Фельдман, Ю. Е. Вельтищев), содержание калия в такой крови повышается до 40 мг%, по-видимому, в связи с частичным выходом его из эритроцитов в плазму. Campbell (1955) также находил тен-

денцию к развитию гиперкалиемии при заменном переливании консервированной крови новорожденным с гемолитической болезнью.

Повышение уровня калия в сыворотке крови до 10 м-экв/л (т. е. в 2 раза по сравнению с нормой) может обусловить внезапную остановку сердца (Fanconi).

Клинические проявления менее тяжелой гиперкалиемии заключаются в парестезиях, мышечной гипотонии, параличах конечностей. На электрокардиограмме в этих случаях обнаруживается высокий остроконечный зубец *T*, исчезновение зубца *P*. При значительном повышении уровня калия электрокардиограмма становится двухфазной (см. рис. 5).

Лечение тяжелой гиперкалиемии при острой почечной недостаточности заключается в мероприятиях, направленных против основного заболевания. Угроза жизни, связанная с гиперкалиемией и азотемией, требует установки экстракорпорального диализа (искусственная почка). При умеренной гиперкалиемии показано внутривенное введение концентрированных растворов глюкозы (20—40%), инсулина, препаратов кальция, которые обладают известным антагонизмом в отношении влияния на вегетативные отделы нервной системы и функции миокарда.

3. Изменение объема жидкостей организма

Расстройства обмена воды практически немыслимы без одновременных нарушений обмена электролитов, и в этой связи их рассмотрение в специальной главе подчинено скорее соображениям дидактического порядка.

На этих же соображениях построена классификация расстройств обмена воды. Любые попытки представить сложные, «универсальные» схемы или классификации не могут претендовать на исчерпывающее разрешение. С другой стороны, всякое усложнение этих схем немедленно ведет к потере наглядности: сущность проблемы тонет в обилии деталей.

Рассмотрим лишь следующие типы нарушений объема жидкостей организма (Керпель-Фрониус, А. Я. Пытель и С. Д. Голигорский, Hamburger). Дегидратация: внеклеточная и клеточная. Гипергидратация: внеклеточная и клеточная.

Внеклеточная дегидратация — дефицит воды во внеклеточном пространстве организма — всегда связана с потерями соли и носит поэтому вторичный характер. Все состояния, при которых развивается дефицит натрия, сочетаются с дегидратацией внеклеточного сектора — потерями воды и соли через пищеварительный тракт, кожу и почки. Симптомокомплекс внеклеточной дегидратации особенно часто наблюдается при желудочно-кишечных заболеваниях у детей раннего возраста; у старших детей более частой причиной этого вида дегидратации являются потери воды через почки (хроническая недостаточность надпочечников, диабетическая кома, полиурическая фаза острой почечной недостаточности, несахарный диабет).

Несмотря на значительные потери воды и выраженность явлений обезвоживания (общая слабость, снижение тургора тканей, дряблость кожи), при данном типе дегидратации обращает на себя внимание полное отсутствие жажды; дети независимо от их возраста отказываются от приема воды. В связи с потерями натрия и хлора осмотическое давление внеклеточной жидкости и плазмы снижается и создаются предпосылки для развития сосудистого коллапса и недостаточности периферического кровообращения (Керпель-Фрониус, 1959).

Показатель гематокрита, вязкость крови и содержание белка в плазме при внеклеточной дегидратации повышаются. При исследовании ионограммы обнаруживаются гипонатриемия, сдвиги кислотно-щелочного равновесия, зависящие от преобладания потерь натрия (ацидоз) или хлора (алкалоз), однако изменения ионограммы маскируются сгущением крови, и судить по ним об истинном дефиците солей, сопровождающем внеклеточную дегидратацию, не представляется возможным. А. Я. Пытель и С. Д. Голигорский большее значение придают исследованию экскреции натрия и хлора с мочой, однако это указание мало распространяется на ранний детский возраст, когда содержание электролитов в моче даже у здорового ребенка крайне невелико. В связи с усилением процессов распада белка и недостаточным выведением азотистых продуктов через почки при внеклеточной дегидратации развивается азотемия. Таким образом, потери воды и соли ведут к накоплению азоти-

стых шлаков в крови, что в свою очередь способствует усилению желудочно-кишечных расстройств и дальнейшим потерям воды и соли.

При лечении внеклеточной дегидратации необходимо предусмотреть мероприятия, направленные на борьбу с недостаточностью периферического кровообращения и с дефицитом воды и солей. Этим целям удовлетворяют капельные внутривенные вливания, техника которых будет рассматриваться в разделе «Регидратационная терапия токсического синдрома». Касаясь общих принципов лечения, здесь необходимо указать на опасность применения чрезмерно разбавленных растворов хлористого натрия и растворов глюкозы, лишенных соли. В этом случае существует реальная угроза развития водной интоксикации и отека мозга. Концентрированные растворы глюкозы на короткий период повышают осмотическое давление внеклеточной жидкости, но затем глюкоза подвергается процессам гликолиза, высвобождается чистая вода, которая еще больше увеличивает проявления осмотической гипотонии во внеклеточной жидкости.

Детям старшего возраста при внеклеточной дегидратации вводят изотонический раствор хлористого натрия; у маленьких детей (первых 2 лет жизни) в связи с ограниченными концентрационными способностями почек максимальное суточное количество изотонического раствора хлористого натрия не должно превышать 100 мл на 1 кг веса.

Обязательным компонентом солевых растворов должны быть плазма или ее заменители. Некоторые авторы (Noack) при лечении внеклеточной дегидратации с успехом применяли гормоны коры надпочечников типа ДОКС и альдостерона.

Клеточная дегидратация. Обезвоживание клеток развивается в тех случаях, когда в связи с заболеванием, а у грудных детей и вследствие погрешностей в водном режиме, ограничивается поступление воды. Дефицит воды нередко развивается в послеоперационном периоде, если недостаточное поступление жидкости per os не компенсируется парентеральным ее введением. При желудочно-кишечных заболеваниях потери воды могут значительно превышать потери соли; то же самое может наблюдаться при легочной гипервентиляции (заболевания органов дыхания) и при полиурии. Одним словом, все

причины, ведущие к развитию осмотической гипертонии плазмы, почти как правило, вызывают клеточный эксикоз. Так как эти причины подробно анализировались в предыдущих разделах, едва ли целесообразно перечислять их снова.

К важнейшим клиническим особенностям клеточной дегидратации относятся: тяжелое общее состояние, сомнолентность, сопор, кома, признаки нервно-мышечной ирритации — периоды беспокойства, судороги, у старших детей галлюцинации. Резко выражена сухость кожи и слизистых оболочек; важнейшим проявлением этого состояния является жажда. Высокая температура тела усиливает потери «чистой» воды через кожу и легкие. Состояние кровообращения (в отличие от того, что наблюдается при внеклеточной дегидратации) долго сохраняется удовлетворительным.

При исследовании ионограммы плазмы обнаруживается повышение эффективного осмотического давления, гипернатриемия. Возможно развитие азотемии; удельный вес мочи у детей старшего возраста повышен до 1030, у грудных детей независимо от типа дегидратации этот показатель остается низким.

С терапевтической точки зрения введение растворов хлористого натрия при клеточной дегидратации считается противопоказанным, наиболее обосновано применение 5% раствора глюкозы. Рекомендации Hamburger вводить в таких случаях дистиллированную воду в детской клинике должны быть категорически отвергнуты. Более того, при патологии детского возраста следует считаться с тем, что даже при выраженной осмотической гипертонии плазмы организм ребенка страдает не только от недостатка воды, но и от относительного дефицита соли (например, при острых желудочно-кишечных заболеваниях); поэтому следует считать целесообразным добавление к растворам глюкозы небольших количеств изотонического раствора хлористого натрия (не более $^{1}/_{4}$ общего количества жидкости, назначенной ребенку).

Понятие общей (глобальной) дегидратации, выдвигаемое некоторыми авторами (Hamburger, К. Блажа, С. Кривда и др.), в значительной степени условно. Едва ли можно представить, чтобы описанный выше тип дегидратации с плазматической гипертонией затрагивал только клеточный сектор организма.

В клинике можно оценить соотношение потерь вне- и внутриклеточной жидкости, используя, например, для этой цели методы «разведения» мочевины и тиосульфата натрия, но едва ли этот прием может найти широкое практическое применение. Соглашаясь с мнением К. Блажа и С. Кривды, следует признать, что при эквивалентных потерях клеточной воды и интерстициальной жидкости (плазмы) в клинике будет наблюдаться комбинация признаков, характеризующих внутри- и внеклеточную дегидратацию. Однако для терапии патологических состояний, связанных с такими комбинированными потерями воды, показаны те же самые растворы, которые используются при внутриклеточной дегидратации, с той лишь разницей, что долю изотонического раствора хлористого натрия следует повысить до $^1/_3$—$^1/_2$ общего суточного количества жидкости.

Внеклеточная гипергидратация представляет собой в сущности отечный синдром, развивающийся в детском возрасте при многих заболеваниях и состояниях — при гломерулонефрите и нефротическом синдроме, при нарушениях кровообращения у больных ревматизмом, при тяжелых поражениях печени и дистрофии.

Патогенез отечного синдрома при всех этих заболеваниях оживленно дискутировался на страницах зарубежной и отечественной периодической печати, предлагались различные гипотезы, объяснявшие причины задержки жидкости в интерстициальном пространстве, пока не было признано единство механизмов развития отечного синдрома (Н. Я. Червяковский).

В настоящее время принято считать, что этими общими патогенетическими факторами возникновения отека являются:

1) расстройства волюморегуляции, характеризующиеся повышенной секрецией альдостерона (В. В. Парин и Ф. З. Меерсон, 1960; А. Л. Мясников и Е. Н. Герасимова, 1962; М. Я. Ратнер, 1961; Deming, Luetcher, 1951; Davis, 1960, и др.);

2) нарушение обмена жидкости между плазмой крови и интерстициальной жидкостью — повреждение механизма Старлинга, обусловленное чаще всего патологической проницаемостью капилляров;

3) расстройства лимфообращения в тканях (В. В. Петровский, 1956; И. А. Ойвин, 1959, 1961).

В настоящее время всеобщее признание получил взгляд, что задержка жидкости в организме есть выражение вторичного альдостеронизма, т. е. гиперсекреции альдостерона, обусловленной нейро-гуморальными влияниями на кору надпочечников. Первичный альдостеронизм, или синдром Конна, как известно, связан с развитием аденомы гломерулярной зоны коры надпочечников (Conn, 1955).

Непосредственным стимулом для возникновения альдостеронизма, по-видимому, оказывается уменьшение капиллярного кровотока в тканях, уменьшение почечного плазмотока. Такое состояние может быть обусловлено весьма разнообразными причинами:

а) кровопотерей;

б) патологической проницаемостью капилляров с выходом белка и воды за пределы сосудистого русла (так называемое «серозное воспаление» по Eppinger);

в) значительной гипопротеинемией и диспротеинемией, в связи с чем онкотическое давление плазмы падает и вода из сосудов переходит в интерстициальное пространство;

г) уменьшением ударного и минутного объема крови, выбрасываемой сердцем в артериальное русло;

д) рефлекторным спазмом лимфатических сосудов.

При заболеваниях печени, почек, а также при ревматизме различия в патогенезе отечного синдрома определяются лишь своеобразием «пусковых механизмов», тогда как на определенных этапах патогенез внеклеточной гипергидратации становится общим, что схематически можно представить следующим образом (В. В. Парин, Ф. З. Меерсон).

Уменьшение кровенаполнения артериального русла
↓
Раздражение объемных рецепторов
↓
Гиперсекреция альдостерона надпочечниками → Гиперсекреция АДГ нейрогипофизом
↓ ↓
Блокада путей выделения натрия и воды из организма
↓
Задержка натрия и воды в организме
↓ ↓ ↓
Гиперволемия Асцит Отеки

Гипергидратация внеклеточного сектора развивается при внутривенном введении изотонического раствора хлористого натрия, особенно при ограниченной способности почек к выведению излишков соли, например у детей раннего возраста или при диффузном гломерулонефрите у старших детей. Введение больших количеств изотонического раствора глюкозы в эксперименте ведет к гипергидратации как внеклеточного, так и внутриклеточного сектора (А. Я. Пытель, С. Д. Голигорский).

Чрезвычайно важно подчеркнуть, что появлению клинически выраженных отеков предшествует так называемое «предотечное состояние», которое проявляется лишь в нарастании веса, а при тщательном биохимическом исследовании обнаруживаются признаки повышенной реабсорбции натрия в почечных канальцах—уменьшение суточной экскреции натрия и хлора.

Несмотря на задержку натрия во внеклеточной жидкости, его содержание в плазме длительное время остается нормальным, что дало основание Földi и Szabo рассматривать отечный синдром как выражение изотонической гиперволемии. Выраженные сдвиги со стороны ионограммы плазмы крови отмечаются у больных с отечным синдромом при длительном содержании их на бессолевой диете при условии продолжительного введения препаратов диуретического действия. Изменения ионограммы могут быть связаны также с прогрессированием почечной недостаточности. Во всех этих случаях отечный синдром становится чрезвычайно резистентным к проводимой терапии, поэтому при лечении отеков очень важно осуществлять периодическое биохимическое исследование плазмы (сыворотки крови) с возможной коррекцией возникающих сдвигов введением соответствующих растворов.

Издавна известно, что ограничение соли в диете больных с отечным синдромом способствует ликвидации отеков (Widal, Jawal, 1903). Так как прежде основное значение в задержке жидкости придавали иону хлора, эта диета получила название «гипохлоридной» — определение, до сих пор сохранившееся в повседневной практике. Теперь известно, что основное патогенетическое значение в развитии отека имеет ион натрия, поэтому определение «гипохлоридная диета» следует признать устаревшим; правильнее говорить о диете с огра-

ничением поваренной соли. Практически при такой диете исключается добавление хлористого натрия при кулинарной обработке пищи, но это никоим образом не означает, что предлагаемые ребенку блюда полностью лишены натрия. Его содержание в суточном рационе ребенка даже при исключении соли из пищи может достигать 50 м-экв.

Важнейшим критерием при определении солевого режима ребенка с отечным синдромом должна явиться суточная экскреция натрия с мочой, поэтому для установления почечной толерантности к ионам натрия оказывается целесообразным динамический биохимический контроль за проводимой терапией. При отсутствии такого контроля возможно существование двух крайних вариантов несбалансированного введения натрия:

1) содержание натрия в диете превышает состояние почечной толерантности, и тогда отечный синдром у ребенка будет отличаться устойчивостью к проводимой комплексной терапии;

2) содержание натрия в диете неадекватно снижено, и в этом случае, особенно при применении салуретиков, ребенку угрожает солевое истощение, причем, как и в первом случае, отеки становятся резистентными к терапии.

При отеках, сочетающихся с гипопротеинемией (нефротический синдром), показано увеличение содержания белка в диете (до 2—3 г на 1 кг веса), применение плазмы, внутривенное введение растворов альбумина (Metcoff). При этом снова необходимо подчеркнуть значение биохимического контроля за содержанием остаточного азота в крови и за выведением азота с мочой.

Попытки применения ионообменных смол при лечении отечного синдрома пока не дали обнадеживающих результатов, хотя исследования в этом направлении вполне обоснованны и перспективны, особенно в детской клинике. Применение ионообменных смол позволит сохранить вкусовые качества пищи, предлагаемой больному ребенку, так как излишки соли будут адсорбироваться смолами в кишечнике (Ikle, Lauz, 1954).

При лечении отечного синдрома препаратами диуретического действия также необходимо иметь ясное представление о состоянии жидких сред организма. Известно, что ртутные диуретики (меркузал, новурит,

промеран), подавляя реабсорбцию хлора в почечных канальцах, способствуют развитию гипохлоремического алкалоза; ингибиторы карбоангидразы (сульфаниламидные диуретики — диакарб, диамокс), подавляя ацидогенез в канальцах почек, могут привести к развитию метаболического ацидоза. Все более широкое применение находят также дериваты ксантина (аминофиллин, эуфиллин), которые повышают диурез за счет увеличения фильтрационного давления в клубочковом аппарате почек и уменьшения реабсорбции воды в канальцах (М. Е. Слуцкий).

Достоинством этих препаратов является то, что они почти не влияют на ферментные системы почки, участвующие в обмене электролитов.

За последние годы в клинической практике при лечении отечного синдрома с успехом испытывались препараты, являющиеся антагонистами альдостерона: альдактон, спиролактон и более известные — прогестерон, прегнин (А. Л. Мясников и Е. Н. Герасимова, 1962; Т. И. Меерзон, 1961).

Антагонисты альдостерона особенно эффективны в комбинации с препаратами диуретического действия. Применение последних также требует контроля за ионограммой. В терапевтической клинике кафедры педиатрии ЦИУ совместно с М. С. Игнатовой мы имели возможность убедиться, что у детей с нефротическим синдромом на фоне гиперхлоремического ацидоза антагонисты альдостерона (альдактон) оказываются малоэффективными, тогда как после предварительной коррекции ацидоза (введение 1,4% раствора бикарбоната натрия внутривенно, капельно) действие альдактона проявлялось довольно отчетливо, что сопровождалось полиурией и схождением отеков.

По мнению Э. Глаза и К. Шугара (1964), прогестерон является более специфическим антагонистом альдостерона, чем спиролактоны. Необходимо иметь в виду, что, хотя применение антагонистов альдостерона патогенетически вполне обосновано, эти препараты не заменяют, но лишь дополняют арсенал средств, применяемых при лечении отечного синдрома у детей.

Одним из важнейших обоснований применения стероидных гормонов при лечении отечного синдрома является их способность подавлять продукцию альдостерона

(Müller, Maning, Riondell, 1956). Этим в значительной степени объясняется противоотечное действие преднизона, хотя в целом механизм этого действия значительно сложнее (влияние на проницаемость капилляров, известный антагонизм по отношению к антидиуретическому гормону и т. д.).

Скопление жидкости в брюшной полости (асцит) при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии служит показанием к абдоминальным пункциям, при проведении которых следует помнить, что вместе с водой таким путем удаляются значительные количества электролитов и при повторных пункциях угроза «солевого истощения» значительно возрастает (Г. И. Клайшевич, Ю. Е. Вельтищев, А. И. Морозов).

Внутриклеточная гипергидратация в сущности представляет собой отек и набухание клеток с абсолютным и относительным снижением осмотического давления во внеклеточной жидкости, при котором создаются условия для перемещения воды в клетку. Клиническая симптоматология и основные принципы лечения гипосалиемии уже рассматривались выше, поэтому в данном разделе мы ограничимся изложением «чистой клеточной гипергидратации» (Hamburger).

Первичный отек клеток, не связанный с нарушениями внешнего баланса воды, в детской клинике наблюдается при тяжелом течении инфекционных заболеваний, осложненном токсическим синдромом (нейротоксикоз). Эксикоз (внеклеточная дегидратация) в этих случаях обычно отсутствует. Проявления нейротоксического синдрома у детей наблюдаются при гриппе, респираторных вирусных инфекциях, при пневмонии, дизентерии, стафилококковых, реже вирусных, энтеритах, а также при детских инфекционных заболеваниях — кори, скарлатине, дифтерии (Ю. Е. Вельтищев).

Патогенез клеточной гипергидратации выяснен лишь в самых общих чертах. Совершенно неопровержимо лишь то обстоятельство, что в основе этого явления лежит расстройство обмена энергии в клетке, связанное с блокадой ферментных систем, участвующих в биологическом окислении.

Известно, что сохранение ионной структуры клетки обеспечивается за счет затрат энергии, благодаря которым активно выталкиваются излишки воды, образую-

щейся в клетке (Robinson), и почти полностью удаляются ионы натрия.

Нарушение процессов окислительного фосфорилирования, согласно современным воззрениям, ведет к повышению осмотического давления внутриклеточной жидкости, в результате чего создаются условия для притока воды в клетку.

Hamburger, Richet развивают гипотезу, согласно которой внутриклеточный отек может наступить вследствие усиленного образования оксидационной воды, причем, по данным этих авторов, в результате катаболизма белков, жиров и углеводов в организме взрослого при анурии может образоваться до 8500 мл воды. К сожалению, в детском возрасте механизмы развития клеточной гипергидратации почти совсем не изучены, хотя у детей существует ряд предпосылок для более частого развития этого состояния — повышенная гидрофильность тканей и проницаемость мембран, интенсивный метаболизм растущих клеток и несовершенство его регуляции.

Клинически состояние клеточной гипергидратации наиболее ярко выражено при развитии отека и набухания вещества мозга и проявляется в коматозном состоянии, судорогах, гипертермии, нередко рвоте, мышечной гипотонии. Появление локальных неврологических нарушений в виде парезов и параличей конечностей, патологических рефлексов значительно затрудняет дифференциальный диагноз основного заболевания с энцефалитом, т. е. с воспалительными процессами в головном мозгу.

В сыворотке крови обнаруживается как гипернатриемия, так и нормальное или даже сниженное содержание натрия, что, по-видимому, определяется преобладанием тех или иных механизмов развития внутриклеточного отека и состоянием регуляторных механизмов, обеспечивающих компенсаторную мобилизацию натрия из депо. При люмбальной пункции спинномозговая жидкость вытекает струей, цитоз ликвора в пределах нормы, содержание белка снижено (ниже 30 мг%), в связи с чем коагуляционные пробы (Панди и др.) выпадают отрицательными.

Отек и набухание вещества мозга являются наиболее грозным исходом внутриклеточной гипергидратации, поэтому в борьбе с этими состояниями находит примене-

ние интенсивная дегидратационная терапия, применяемая в комплексном лечении основного заболевания. С этой целью наиболее часто применяют дробные вливания концентрированных растворов глюкозы (20—40%), однако следует иметь в виду, что дегидратационный эффект этих растворов довольно кратковременный.

Некоторые авторы (Merrill) используют для борьбы с отеком мозга концентрированные растворы мочевины. Применение мочевины при отсутствии почечной недостаточности обосновано следующими моментами:

1) в отличие от глюкозы мочевина не подвергается окислению в организме и поэтому не служит источником образования свободной и эндогенной воды;

2) почечный порог для выведения мочевины значительно ниже, чем для глюкозы, поэтому осмотический диурез и экскреция излишков воды почками наступают значительно быстрее, чем при введении растворов глюкозы. Тех количеств глюкозы, которые вводят ребенку внутривенно (4—8 г), вообще недостаточно для развития осмотического диуреза.

С другой стороны, А. Я. Пытель и С. Д. Голигорский, ссылаясь на работу Grollman и Grollman, указывают, что в высоких концентрациях — порядка 370—480 мг% — мочевина обладает токсическим влиянием на организм.

Собственным опытом по применению растворов мочевины при лечении клеточной гипергидратации мы не располагаем, поэтому должны воздержаться от каких-либо рекомендаций. Отметим лишь, что для достижения указанных выше «токсических» концентраций мочевины ребенку весом 20 кг требуется ввести около 48 г мочевины, что в терапевтической практике исключено; чтобы превысить порог почечной экскреции мочевины в 2 раза необходимо ввести всего 4—6 г мочевины (10—15 мл 45% раствора).

С целью воздействия на поврежденные ферментные системы клетки показано применение витаминов группы В, а также аскорбиновой кислоты, витамина PP.

К методам дегидратационной терапии относятся также терапевтические люмбальные пункции (Linneweh) с извлечением 10—15 мл ликвора, а также применение препаратов диуретического действия (меркузал, гипотиазид).

7*

Глава V

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

1. Физиологическая роль почечного нефрона

Постоянство объема и качественного состава жидкостей в организме человека тесно связано с деятельностью почек. Через почки выводятся конечные продукты белкового и азотистого обмена (мочевина, креатинин и др.), почки обеспечивают экономию или выведение воды и электролитов в зависимости от условий, в которых находится организм. Благодаря этому поддерживается нормальное распределение воды в тканях, а также необходимое осмотическое давление жидкостей и прежде всего внеклеточной жидкости. Почки поддерживают постоянство ионной структуры внеклеточной жидкости, а через нее и жидкости, входящей в состав клеток. Одной из важнейших функций почек является поддержание кислотно-щелочного равновесия, что достигается путем экономии оснований, которые в процессе образования мочи обмениваются на ионы водорода, аммиака и т. д.

Через почки выводятся чужеродные или неиспользованные организмом вещества: лекарственные препараты, стероиды, главным образом в виде водорастворимых эфиров глюкуроновой и серной кислот. Наконец, почки принимают участие в выведении некоторых продуктов жирового и углеводного обмена — молочной β-оксимасляной, ацетоуксусной кислот.

В последние годы усиленно изучается внутрисекреторная функция почек, особенно продукция ренина, который оказывает мощное влияние на уровень артериального давления, активизируя тензиноген плазмы, и, кроме того, стимулирует продукцию альдостерона корой над-

почечников (Davis). В последние годы в околоклубочковых (юкстагломерулярных) зонах обнаружен гормон, стимулирующий эритропоэтическую деятельность костного мозга (так называемый эритропоэтин). В целом значение почек для организма таково, что полное выключение или глубокое нарушение их функций ведет к гибели организма.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в деле изучения физиологической роли почек, механизмы, посредством которых они осуществляют регуляцию водно-солевого обмена в организме, не раскрыты до конца.

Образование мочи начинается непосредственно с фильтрации основных компонентов плазмы, которая происходит в клубочках. В результате этого процесса в полость капсулы Шумлянского попадает жидкость, идентичная по своему составу плазме, но почти лишенная белка,— ультрафильтрат плазмы, провизорная моча (Richards).

Одним из факторов, обусловливающих нормальное течение процессов фильтрации, является гидростатическое давление крови, наличие достаточного и постоянного градиента давления между приносящими и выносящими сосудами клубочка. Это условие достигается в силу того, что диаметр отводящей артериолы равен только половине диаметра приводящей и, следовательно, ее поперечное сечение в 4 раза меньше. Так как основная масса белков плазмы не проникает за пределы клубочка, коллоидно-осмотическое давление белков оказывает противодействие фильтрации, вследствие чего ультрафильтрации подвергается не все количество плазмы, протекающей через мальпигиево тельце. Таким образом, эффективное фильтрационное давление равно гидростатическому капиллярному давлению крови за вычетом коллоидно-осмотического давления белков и гидростатического давления в капсуле (Б. Д. Кравчинский). Давление крови в капиллярах клубочков составляет в среднем 60% общего артериального давления, или 70—80 мм рт. ст., онкотическое давление белков достигает 25—30 мм рт. ст. Она возрастает при сгущении крови (ангидремия, обезвоживание), и тогда эффективное фильтрационное давление снижается. Довольно значительное сопротивление фильтрации оказывает внутрикапсульное давление, обусловленное тем, что почка за-

ключена в неэластическую капсулу, а также известным сопротивлением, которое оказывают канальцы (особенно узкий сегмент петли Генле) прохождению мочи.

Таким образом, в основе механизма фильтрации в клубочках лежат в сущности те же процессы, которые обеспечивают равновесие Старлинга при обмене жидкости между сосудистым и интерстициальным пространством.

Прохождение воды и молекул определенной величины через клубочковый фильтр обеспечивается наличием пор в мембранах клубочка. Из полости боуменовой капсулы ультрафильтрат плазмы поступает в канальцевый аппарат нефрона, где благодаря процессам реабсорбции, секреции и диффузии происходит формирование конечной мочи. Из каждых 100 мл клубочкового фильтрата в проксимальном канальце реабсорбируется 85 мл в минуту (так называемая обязательная, или облигатная, реабсорбция); следовательно, только 15 мл поступает в петлю Генле. Дальнейший процесс мочеобразования сводится к концентрированию мочи, факультативной реабсорбции воды и электролитов, введению излишков кислых радикалов (аммиак, водород) и секреции ряда веществ.

Важнейшие процессы, происходящие в почечных канальцах, могут быть представлены следующим образом.

Проксимальные канальцы: активная реабсорбция электролитов — натрия, калия, хлора наряду с эквивалентным количеством воды (около 85% профильтровавшейся плазмы):

- активная реабсорбция глюкозы, аминокислот и белка;
- активная реабсорбция иона бикарбоната и фосфатов;
- секреция некоторых экзогенных веществ — парааминогиппуровой кислоты, диодраста, фенолрота.

Петля Генле: активная реабсорбция осмотически активных веществ, обеспечение противоточно-обменного механизма концентрации мочи.

Дистальные канальцы и собирательные трубочки: пассивная факультативная реабсорбция воды (98,8—99,7%), контролируемая антидиуретическим гормоном нейрогипофиза;

- факультативная реабсорбция электролитов, регулируемая посредством альдостерона;
- секреция водородных ионов;
- продукция аммиака;
- активная секреция калия и фосфатов;
- диффузия мочевины и других азотистых веществ.

Благодаря исследованиям Wirz, дополненным работами Berliner и А. Г. Гинецинского, в последние годы

выяснены новые закономерности мочеобразования. Установлено, что фильтрат, поступающий в петлю Генле, изотоничен плазме крови и, следовательно, проксимальный каналец не участвует непосредственно в процессах концентрации и разведения мочи.

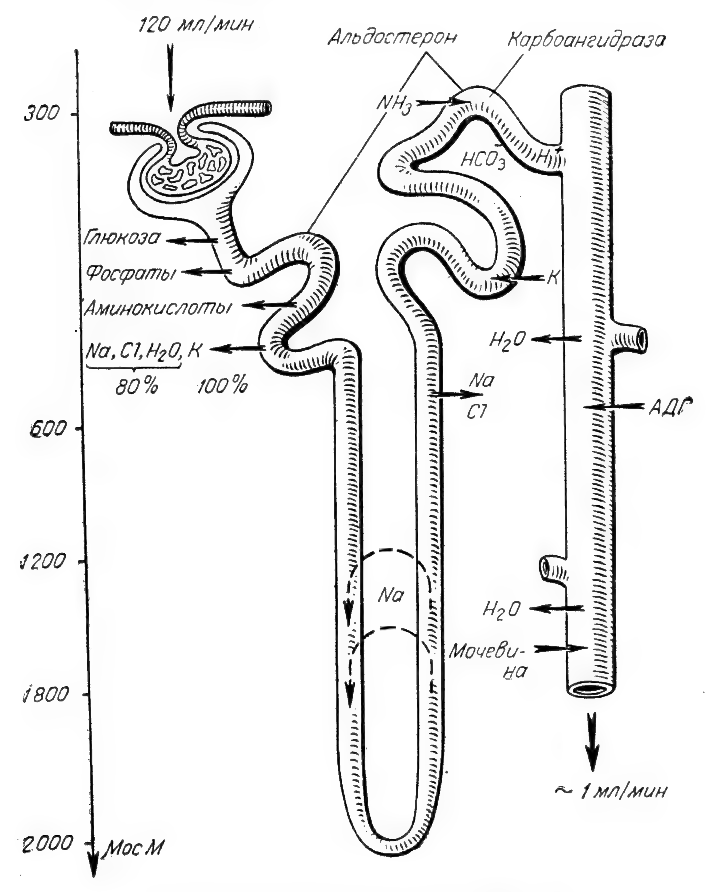


Рис. 6. Структура и функции нефрона.

Согласно гипотезе Wirz, основная функция петли Генле заключается в поддержании высокой осмотической концентрации в интерстиции почки, причем, как видно из рис. 6, эта концентрация нарастает послойно:

в корковых отделах почки интерстициальная жидкость изотонична плазме, тогда как в интерстициальной жидкости папилл концентрация осмотически активных веществ в несколько раз выше, чем в крови. Было выяснено, что содержимое дистальных отделов петли Генле при всех обстоятельствах, т. е. независимо от диуреза, характеризуется осмотической гипотонией. Отсюда был сделан вывод о том, что послойное нарастание осмотического давления в почечной ткани обеспечивается петлей Генле. В ее восходящем колене осуществляется реабсорбция натрия и других осмотически активных веществ против градиента осмотической концентрации, т. е. в сторону более высокого осмотического давления, что достигается за счет затрат значительных количеств энергии. Высокая осмотическая концентрация в интерстициальной жидкости в области папилл почки обеспечивается также благодаря особенностям кровообращения в мозговом веществе почки. Артериолы, выходящие из некоторых (подкорковых) клубочков, не распадаются на капиллярную сеть, но в виде прямых параллельных сосудистых пучков спускаются до папилл, где образуют петли и возвращаются в корковые отделы почки, заканчиваясь в дуговых и междольковых венах (vasa recta). Следовательно, кровоток в этих сосудах осуществляется в двух направлениях и в известной степени повторяет движение мочи по петле Генле. К тому же он замедлен вследствие значительной вязкости крови, прошедшей через клубочки. В силу этих особенностей осмотическая концентрация плазмы прямых сосудов нарастает по мере приближения к сосочку и убывает при движении крови к корковым отделам почки, хотя часть натрия, поступившего из петли Генле, все же уносится с кровью. Вся эта система, по Wirz, носит название противоточного капиллярного умножителя, назначение которого станет понятным, если представить себе расположение дистальных канальцев и собирательных трубочек (см. рис. 6). Моча движется по этим системам в направлении от коркового вещества к папиллам (т. е. от более низких к более высоким осмотическим концентрациям в тканях почки), причем стенки отводящих канальцев при определенных условиях проницаемы для воды. Вода может выходить из канальцев в ткань почки, в направлении высокого осмотического давления. Тем самым достига-

ется концентрация мочи, диурез падает. Такое положение возможно только при наличии антидиуретического гормона гипофиза. В отсутствие его проницаемость канальцев для молекул воды значительно снижается и, несмотря на существование осмотического градиента между интерстициальной жидкостью почки и содержимым дистального канальца, переход ее за пределы канальцевого эпителия становится невозможным. Вследствие этого выделяется разведенная моча, диурез повышается.

Механизм действия антидиуретического гормона гипофиза на дистальные канальцы детально изучался А. Г. Гинецинским и его сотрудниками. А. Г. Гинецинский, А. Я. Бройтман и Л. Н. Иванова (1954) обнаружили, что моча человека и животных содержит гиалуронидазу; гиалуронидазная активность мочи зависит от величины диуреза: при значительном мочеотделении содержание гиалуронидазы падает и наоборот.

По А. Г. Гинецинскому, антидиуретический гормон вызывает в почке триаду морфологических признаков антидиуретической реакции:

а) апокриновую секрецию гиалуронидазы;

б) деполимерацию гиалуроновых структур;

в) раскрытие «водных» капилляров в интерстиции почки.

В отсутствие антидиуретического гормона гипофиза (например, после приема воды) межклеточное вещество и основная мембрана дистальных отделов почки связаны гиалуроновой кислотой и непроницаемы для воды. Под влиянием АДГ, т. е. при недостатке воды в организме, эпителий этих отделов секретирует фермент гиалуронидазу. Происходит деполимеризация гиалуроновой кислоты, которая входит в состав базальной мембраны и межклеточного вещества дистального канальца и собирательных трубочек. Таким образом, проницаемость этих отделов повышается и вода свободно переходит в направлении более высокой осмотической концентрации, т. е. в ткань почки.

Можно предполагать, что АДГ всегда имеется в крови здорового человека, так как в норме выводится лишь часть воды, поступающей в просвет канальцев.

Наряду с процессами концентрации и разведения мочи в дистальных отделах нефрона происходят актив-

ная факультативная реабсорбция натрия и секреция калия — процессы, которые регулируются нервной системой через посредство гормонов коры надпочечников (минералокортикоидов).

Кроме того, в этом отделе осуществляются важнейшие для организма процессы, обеспечивающие поддержание нормального кислотно-щелочного равновесия в организме (экономия оснований и «подкисление» мочи).

Две особенности характеризуют активные процессы реабсорбции и секреции различных веществ в почечных канальцах: 1) они протекают с затратами энергии и, следовательно, зависят от состояния энергетического обмена ткани почки и в организме в целом; 2) они возможны при активном участии ферментных систем почечных канальцев.

Деятельность почечных нефронов — клубочковая фильтрация, канальцевая секреция и реабсорбция — осуществляется под контролем нервной и нейро-эндокринной систем. И хотя в изолированной почке эти процессы могут осуществляться автономно, в условиях целостного организма функции почек подчинены основной задаче — поддержанию качественного и количественного постоянства жидких сред живого организма, что возможно только в связи с координирующей функцией центральной нервной системы.

Нервные рецепторы, заложенные в клубочках (рецепторы Гурметая), и канальцевые хеморецепторы, расположенные в плотной пластинке (lamina densa), непрерывно регистрируют состояние клубочкового кровотока, количество и концентрацию мочи.

Нервная система, таким образом, может оказывать прямое влияние на величину почечного кровотока. Как уже указывалось, реабсорбция воды, электролитов и других веществ контролируется нервной системой, однако в этот процесс включены эндокринные факторы (гормоны коры надпочечников, паращитовидных желез, антидиуретический гормон). Работами К. М. Быкова доказана возможность условнорефлекторного диуреза и салуреза.

К. М. Быков (1944) установил, что условнорефлекторный диурез не исчезает у животных после удаления гипофиза. Исчезновение рефлексов наблюдалось лишь в том случае, если наряду с гипофизэктомией осуществля-

лась денервация почки. Тем самым было доказано существование прямой нервной связи между почкой и центральной нервной системой.

Веским доказательством существования непосредственного влияния центральной нервной системы на функции почек являются клинические наблюдения. Известно, что при травмах черепа, туберкулезном менингите, энцефалите иногда наблюдаются расстройства экскреции натрия — значительные потери этого электролита при нормальном или сниженном уровне натрия в сыворотке крови (Földi, Szabo, 1959). В детской клинике приходится сталкиваться с состоянием, которое в физиологии именуется как рефлекторная анурия (испуг, боязнь венепункции и т. д.).

А. Г. Гинецинский (1952) и его сотрудники отмечали условнорефлекторную полиурию у детей грудного возраста.

Обобщая большой опыт исследований, К. М. Быков приходит к заключению, что кортикальная регуляция функции почек осуществляется двумя путями. Импульсы, возникшие в коре больших полушарий, поступают в подкорковые ганглии, а затем по вегетативным нервам достигают почек. В результате происходит изменение тонуса сосудов, что сопровождается соответствующими сдвигами почечного кровотока. Второй путь — нейросекреторный: от степени продукции антидиуретического гормона зависит состояние реабсорбции в почечных канальцах. При возникновении в коре головного мозга очага возбуждения увеличивается выработка антидиуретического гормона, диурез уменьшается. Преобладание процессов торможения ведет к обратному эффекту.

2. Исследование парциальных функций почек

На основании современной теории мочеобразования разработан ряд методов исследования парциальных функций почек. Среди них наибольшее распространение получил метод количественной оценки фильтрационной функции.

Если представить себе, что введенное в организм или образующееся в нем вещество полностью подвергается фильтрации в клубочковом аппарате и не реабсорбируется (и не секретируется) канальцами, то при прохож-

дении фильтрата по нефрону его концентрация будет возрастать одновременно с концентрированием мочи. Таким образом, соотношение концентрации данного вещества в моче и в крови будет отражать степень концентрации ультрафильтрата. Допустим, что концентрация тест-вещества (U), например креатинина, в моче составляет 50 мг%, а в плазме крови 1 мг% (P). Тогда соотношение $\frac{U}{P}$ будет равно $\frac{50}{1}=50$, и, следовательно, можно допустить, что ультрафильтрат плазмы, пройдя по системе канальцев, сгустился в 50 раз. Если известен минутный диурез (количество мочи, выделенной за одну минуту — V), то очень просто выяснить величину клубочковой фильтрации (C) по формуле $\frac{UV}{P}=C$. В разбираемом нами примере при минутном диурезе 2 мл объем клубочкового фильтрата составит $\frac{50 \times 2}{1} = 100$ мл/мин.

Таким образом, мы получаем количественное представление о важнейшей функции почек — клубочковой фильтрации. Отношение $\frac{UV}{P}$ ван Слайк (1928) назвал коэффициентом очищения, или клиренсом, данного вещества (от английского слова to clear — очищать). Целый ряд веществ: креатинин, инулин, тиосульфат натрия — может быть использован для исследования величины клубочковой фильтрации. Использовавшийся ван Слайком клиренс мочевины в настоящее время не может считаться истинной мерой гломерулярной фильтрации, так как это вещество не только фильтруется клубочками, но частично удаляется из фильтрата, главным образом путем свободной диффузии из канальцев в интерстициальную жидкость. Кроме того, клиренс мочевины зависит от состояния азотистого баланса в организме, а также от концентрации белка в плазме.

Распространен метод исследования фильтрационной функции почек с помощью креатинина.

В настоящее время в связи с усовершенствованием методов количественного определения креатинина в биологических жидкостях уже редко пользуются старым приемом Реберга, который вводил значительные количества креатинина обследуемым больным. Исследование

фильтрационной функции почек проводят по эндогенному, образующемуся в самом организме, креатинину, концентрация которого в плазме крови довольно постоянна и мало изменяется в течение суток (у здоровых детей 0,5—1 мг%). Это позволяет продлить период сбора мочи для вычисления минутного диуреза до 24 часов и более, благодаря чему точность исследования повышается и становится возможным проследить за суточными колебаниями величины фильтрации (А. К. Машкеев и др.).

Smith (1936) и Richards (1934) предложили использовать в качестве тест-вещества полисахарид инулин, клиренс которого, по общему признанию, совершенно не зависит от деятельности эпителия канальцев и наиболее точно отражает величину клубочковой фильтрации. В 1946 г. Newman предложил для этих же целей тиосульфат натрия. Продолжающиеся поиски новых веществ, пригодных для целей функциональной диагностики почек, свидетельствуют о неудовлетворенности исследователей и клиницистов старыми приемами. Действительно, в литературе было отмечено, что креатинин может секретироваться канальцевым эпителием, а у маленьких детей не исключена возможность его реабсорбции (Н. Ф. Толкачевская, Kovach и соавторы).

Использование чужеродных для организма веществ с целью исследования величины клубочковой фильтрации сопряжено с целым рядом технических и методических трудностей.

По Smith, одним из важнейших условий исследования фильтрационной функции почек является постоянство концентрации тест-вещества в крови, что достигается путем его капельного внутривенного введения. Кроме того, важнейшее требование классической методики Smith заключается в необходимости катетеризации мочевого пузыря у больных и его промывания.

Таким образом, принцип максимального щажения больных нарушается ради скрупулезной точности, которая может удовлетворить при данной технике лишь экспериментатора-физиолога, но не клинициста-педиатра. Правда, Stalder утверждает, что при правильной технике анестезии и при наличии хорошо обученного персонала четырехчасовое капельное внутривенное вливание и катетер в мочевом пузыре не вызывают отрица-

тельных эмоций у большинства детей, но оставим это заключение на совести автора.

В целях упрощения методики Smith ряд исследователей предложил заменить длительную внутривенную инфузию однократной инъекцией раствора исследуемого вещества. Возможность замены обосновывалась тем, что падение концентрации одномоментно введенного вещества в крови в течение определенного промежутка времени имеет экспоненциальный характер.

При исследовании клубочковой фильтрации по клиренсу инулина такая закономерность позволяет по нескольким анализам крови строить на полулогарифмической сетке график падения концентрации инулина в зависимости от времени, что в свою очередь дает возможность графически определить концентрацию инулина в любой момент, необходимый для вычисления почечного клиренса по классической формуле ван Слайка: $C = \frac{UV}{P}$, где C — клиренс данного вещества; U — концентрация инулина в моче; V — диурез (в миллилитрах в минуту); P — концентрация инулина в крови в середине сбора мочи.

Некоторые авторы, используя метод однократной инъекции, нашли возможным определять клиренс без сбора и исследования мочи. Так, Newman установил, что между объемом распределения введенного вещества в жидкостях организма (O), константой выведения (К) и клиренсом данного вещества (C) существует следующая зависимость: $C = O \times К$. Объем распределения вычисляют по формуле: $O = \frac{M}{P_o}$, где M — количество вещества (в граммах), введенного внутривенно, P_0 — концентрация этого вещества в крови при нуле времени (в граммах на литр), устанавливаемая графически путем экстраполяции экспоненциальной кривой до пересечения с осью ординат. Константу выведения находят по формуле: $К = \frac{P_o - P_1}{t}$, где P_0 и P_1 — концентрации вещества в крови в момент окончания инъекции и по истечении времени t соответственно.

Однако таким путем определяется не почечный, а тотальный клиренс вещества, так как не исключается влияние внепочечных факторов очищения организма.

Ввиду разноречивости мнений о приемлемости упрощенных методов исследования фильтрационной функции почек по инулину мы совместно с А. К. Машкеевым, Б. М. Мирзоевым и М. П. Матвеевым, провели в эксперименте на собаках сравнительное исследование почечного и тотального клиренса инулина после однократной инъекции по отношению к клиренсу эндогенного креатинина. Последний использовали в качестве меры сравнения, так как известно, что у собак креатинин не подвергается секреции или реабсорбции в канальцах и его клиренс соответствует величине клубочковой фильтрации (некоторое снижение величин клиренса по креатинину возможно за счет неспецифических хромогенов крови).

Содержание инулина в крови (в миллиграмм-процентах) регистрировали на полулогарифмической сетке, что позволяло получить прямую линию падения концентрации инулина в крови в зависимости от времени. Графический анализ давал возможность определить концентрацию инулина в крови точно в середине каждого периода сбора мочи, а также, используя экстраполяцию, установить объем распределения инулина в организме (по принципу «разведения») для вычисления «тотального» клиренса по Ньюмену.

Результаты исследования показали, что величина тотального клиренса, вычисленного по Newman, заметно превышает клиренс по эндогенному креатинину (на 60% в одной и на 53,8% в другой серии опытов).

Причина такого различия кроется, по-видимому, прежде всего в том, что изменение концентрации инулина в крови после однократной инъекции связано не только с деятельностью клубочков и что инулин, хотя и в небольшом количестве, может выводиться из организма внепочечными путями или разрушается (фиксируется?) в организме. Несовершенство определения объема распределения инулина в организме методом разведения, по-видимому, является другой причиной завышения величины тотального клиренса. Инулин, как известно, не проникает в клетки и распределяется во внеклеточной жидкости. Концентрация его при нуле времени, используемая для расчета объема внеклеточной жидкости, по существу является лишь предполагаемой и к тому же устанавливается по кривой падения внутрисосу-

дистой концентрации, которая обычно ниже внесосудистой в связи с очищением крови от инулина через почки. В итоге все это ведет к завышению величины тотального клиренса. При исследовании почечного клиренса по инулину установлена удовлетворительная корреляция полученных величин с клиренсом по эндогенному креатинину. В двух сериях опытов соотношение клиренс по креатинину:клиренс по инулину составило в среднем 0,967 и 0,952.

Ряд авторов указывает, что метод исследования почечного клиренса с однократной инъекцией не избавляет от ошибок. Одна из них связана с возникновением артерио-венозной разницы в содержании веществ при падающей концентрации в крови. Для инулина эта разница составляет 7,4%. Значит, при исследовании только венозной крови ошибка в результате неизбежна. Поэтому в условиях клиники рекомендуется исследовать капиллярную кровь, которая по составу близка к артериальной и которую легко получить, однако до недавнего времени отсутствие биохимической микрометодики служило этому препятствием. Антроновая микрометодика определения инулина позволяет работать с минимальным количеством крови, которую можно получить при уколе пальца (Ю. Е. Вельтищев и соавторы).

Другим источником ошибок является так называемое время запаздывания (delay time), под которым понимается период, необходимый для прохождения клубочкового фильтрата по системе канальцев и мочеточникам до мочевого пузыря. Установлено, что при диурезе 2 мл/мин время запаздывания равно $2^1/_2$ минутам. Следовательно, при таком диурезе в условиях падающей концентрации инулина в крови истинное значение P в формуле ван Слайка должно соответствовать концентрации инулина не точно середине периода сбора мочи, а на $2^1/_2$ минуты раньше. Чем меньше скорость мочеотделения, тем больше время запаздывания.

Несмотря на эти недостатки, методику с однократной внутривенной инъекцией инулина можно считать приемлемой для определения клубочковой фильтрации при исследовании почечного клиренса. Тотальный клиренс инулина не может применяться как показатель клубочковой фильтрации, так как значительно превышает клиренс эндогенного креатинина.

На основании принципов павловской физиологии следует считать, что функциональная подвижность процесса почечной фильтрации должна иметь для организма не меньшее приспособительное значение, чем размеры фильтрующей площади клубочков или объем фильтрации.

Smith, впервые установивший с помощью клиренса инулина объем клубочковой фильтрации у человека, считал полученный им показатель (125 мл/мин) постоянным для условий основного обмена. Результаты исследований К. М. Быкова по вопросам корковой регуляции функции почек, данные Brod, Sirota, Davis и других авторов, полученные ими при динамическом исследовании фильтрации в течение суток, позволили сделать вывод, что клубочковая фильтрация в норме в количественном отношении является достаточно подвижным процессом. Между тем абсолютное большинство авторов, использовавших в своих работах методики исследования клиренса в короткие часовые периоды, не придает этому вопросу должного значения. Однократное определение фильтрации за короткий промежуток времени в течение суток также не может дать полного представления о состоянии фильтрационной функции, как однократное исследование удельного веса мочи в случайной порции не может служить характеристикой концентрационных возможностей почек.

Следовательно, клиренс-тесты, рассчитанные на измерение функции почек в короткий отрезок времени (например, за час), не могут в полной мере отражать функцию как таковую, а отражают лишь состояние этой функции в момент проведения пробы. Поэтому при исследовании клиренса чужеродных веществ полная характеристика фильтрации возможна лишь при суточном измерении по методике Smith, но это было бы не физиологично и потому практически неприемлемо, так как в этом случае капельные внутривенные вливания требовалось бы продолжать в течение суток. Все сказанное позволяет заключить, что хотя идея, лежащая в основе клиренс-тестов, и верна, но существующие методики исследования недостаточно совершенны.

В связи с этим исследование клиренса эндогенного креатинина, несмотря на критику этого метода в литературе, обладает бесспорными преимуществами: для

его проведения не требуется введение чужеродных веществ; постоянство концентрации креатинина в плазме крови позволяет продлить периоды исследования до 24 часов и более (А. К. Машкеев, Brod). При такой постановке пробы удается получить чрезвычайно важный показатель функционального состояния почек — суточный ритм фильтрации. По данным Brod, Fencl, величина клубочковой фильтрации в ранние утренние часы снижается до минимального уровня (80—100 мл/мин), после полудня достигает максимума (150—180 мл/мин) и к ночи вновь падает.

Величину клубочковой фильтрации принято рассчитывать на стандартную поверхность тела взрослого человека — 1,73 м² (по Smith). В этом случае независимо от индивидуальных и возрастных особенностей (исключение составляют дети раннего возраста, о чем будет сказано ниже) она составит для тиосульфата и инулина в среднем 125 мл/мин. Уменьшение этого показателя до 100 мл/мин и ниже свидетельствует о снижении фильтрационной функции почек. Средняя величина показателя клубочкового очищения креатинина принята равной 100 мл/мин на 1,73 м². Клиренс по мочевине в среднем равен 75 мл/мин. О патологическом снижении этого показателя говорят в тех случаях, когда цифры уменьшаются до 35 мл/мин и более.

Для пересчета показателя фильтрации на стандартную поверхность тела взрослого (1,73 м²) поверхность тела ребенка вычисляют по формуле Дюбо (поверхность тела в квадратных сантиметрах равна $167{,}2 \times \sqrt{\text{вес (в кг)}} \times \sqrt{\text{рост (в см)}}$) или с помощью номограммы.

Пересчет величины фильтрации на 1,73 м² осуществляется по формуле:

$$\text{Фильтрация на } 1{,}73 \text{ м}^2 = \frac{\text{абсолютная величина фильтрации} \times 1{,}73}{\text{поверхность тела (в м}^2\text{)}}.$$

Для педиатров такой расчет имеет известные преимущества в том отношении, что величины, приведенные выше, будут справедливы для детей почти всех возрастов. Наряду с этим следует указать, что в педиатрической практике было бы удобнее пользоваться не стандартной поверхностью тела взрослого (1,73 м²), а производить расчеты на 1 м², так как такая поверхность

лучше соответствует антропометрическим показателям детского организма.

В расчете на 1 $м^2$ средняя величина клубочковой фильтрации составит по инулину 70—72 мл/мин/$м^2$. О патологическом снижении фильтрационной функции свидетельствует снижение клиренса инулина (тиосульфата натрия) ниже 55 мл/мин.

Некоторые вещества выводятся из организма почками не только в результате фильтрации через клубочковый аппарат нефрона, но также путем канальцевой секреции. Если кровь полностью очищается от таких веществ при однократном прохождении через почку, то, следовательно, клиренс этих веществ будет отражать величину почечного плазмотока и кровотока. В настоящее время для исследования почечного плазмотока в клинике находят применение парааминогиппурат натрия (ПАГ), йодоорганические соединения (диодраст), пенициллин.

По Smith, для достижения высокой точности результатов исследования требуется соблюдение тех же условий, что и при определении величины почечной клубочковой фильтрации, т. е. концентрация этих веществ в крови должна быть постоянна, что достигается путем капельного внутривенного введения парааминогиппурата и тщательного сбора мочи (катетеризация мочевого пузыря).

Приводим средние показатели почечного очищения ряда веществ, которые используются в настоящее время для оценки состояния почечного плазмотока:

Вещество	*Клиренс на 1,73 $м^2$ (в мл/мин)*
Парааминогиппурат натрия (ПАГ)	650
Диодраст	600
Пенициллин	500
Фенолрот	400

Если известен показатель гематокрита (т. е. процентное отношение объема клеточных элементов крови к общему объему крови), величина почечного плазмотока может быть преобразована в величину кровото-

ка через почки. У взрослого человека (1,73 $м^2$) через обе почки проходит в среднем около 1200—1300 мл крови в минуту, что составляет приблизительно $^1/_5$ от общего количества крови, выбрасываемой сердцем в минуту.

Вполне понятно, что данные о количестве плазмы, протекающей через почки в минуту, имеют большое диагностическое значение.

Динамическое исследование содержания ПАГ в плазме крови и моче позволяет установить величину максимальной секреции этого препарата. По Smith, она составляет около 80 мг/мин в расчете на 1,73 $м^2$.

Исследование максимальной реабсорбции глюкозы построено на таком же принципе, однако в детской клинике этот показатель до сих пор изучался недостаточно (К. М. Штейнгарт, Е. З. Эльперин). В расчете на 1,73 $м^2$ максимальная реабсорбция глюкозы колеблется в диапазоне 280—400 мг/мин.

Brun и соавторы обращают внимание на то, что канальцевые функции, в основе которых лежат энзиматические процессы, осуществляющие активный избирательный перенос многих веществ, так многообразны и сложны, что на сегодня наши знания о функции канальцев нельзя считать достаточно полными. Отсюда вытекает сомнительность информации об активной деятельности канальцев, получаемой по максимальной секреции диодраста, ПАГ или по максимальной реабсорбции глюкозы, поскольку каждый из этих тестов отражает лишь одну из многочисленных функций канальцев (к тому же, возможно, функцию не первостепенной важности), угнетение которой еще не означает полной функциональной инертности нефрона.

Необходимо отметить, что методы исследования канальцевых функций до последнего времени разрабатывались главным образом физиологами, которые в погоне за точностью интересовались преимущественно секрецией и реабсорбцией экзогенных веществ (ПАГ, диодраст и пр.). Очевидно, для оценки функций канальцевого аппарата в клинике может быть использован целый ряд естественных метаболитов (например, экскреция аминокислот, глюкозы, фосфатов). Ценной пробой, отражающей деятельность канальцев, является исследование реабсорбции воды.

Если известна величина клубочковой фильтрации (C) и минутный диурез (D), то из этих данных может быть выведен показатель канальцевой реабсорбции воды по формуле:

$$\frac{C - D}{C} \times 100 = \text{реабсорбция воды (в \%)}.$$

По данным А. К. Машкеева, показатель канальцевой реабсорбции воды у здоровых детей при исследовании клиренса в часовых периодах составил в среднем 97,3%, в дневные часы — 97,9% и в ночные — 98,8%. Обращает на себя внимание то, что при определении степени реабсорбции по часовому клиренсу получается наибольший интервал колебаний этого показателя — от 92 до 99,4%, в то время как при определении по дневному клиренсу интервал колебаний сокращается до 97—99%, а при определении по ночному — ограничивается еще более узкими рамками — от 98 до 99,5%.

Исходя из этих данных, можно думать, что при исследовании клиренса в короткие периоды определение степени канальцевой реабсорбции, по-видимому, не может иметь большого диагностического значения, поскольку имеющийся и в норме широкий диапазон возможных колебаний этой функции делает ее показатели недостаточно чувствительными при почечных заболеваниях. Кроме того, при коротких (часовых) периодах сбора мочи с целью повышения диуреза и улучшения опорожнения мочевого пузыря иногда необходимо давать исследуемому водную нагрузку, которая рефлекторно приводит к падению канальцевой реабсорбции. Напротив, определение реабсорбции по суточному клиренсу обнаруживает относительно стабильные показатели; нижняя граница ее у здоровых детей ни в одном случае не была ниже 97% (А. К. Машкеев). На показателях суточной реабсорбции в меньшей степени отражаются воздействия различных внешних факторов (прием воды, пищи, испуг, боль и т. д.), которые могут повлиять на результаты исследования, производимого в короткие периоды. Поэтому показатели канальцевой реабсорбции воды, по-видимому, могут иметь функционально-диагностическое значение только при условии определения их с помощью исследования суточного клиренса. Концентрационная способность почек выявляется при проведении пробы по Зимницкому, причем в детском воз-

расте эта проба может быть применена в модификации С. Д. Рейзельмана: моча за дневной и ночной периоды собирается не через 3 часа, а при естественном диурезе ребенка. В норме величина суточного диуреза составляет не менее 65—75% принятой жидкости. Дневной диурез больше ночного примерно в 3 раза. Разность между наибольшей и наименьшей цифрой удельного веса не меньше 0,007 (И. И. Зарецкий).

Независимо от поступления антидиуретического гормона и деятельности канальцев существует ряд факторов, влияющих на разведение и концентрацию мочи, что отражается на результатах пробы по Зимницкому. К этим факторам относятся:

1. Величина клубочковой фильтрации и состояние почечного плазмотока.
2. Количество осмотически активных веществ, содержащихся в клубочковом ультрафильтрате.
3. Поступление белка и азота с пищей.
4. Состояние гидратации организма.
5. Степень реабсорбции натрия в петле Генле.
6. Функциональное состояние коры надпочечников и секреция глюкокортикоидов.

В связи с этим результаты исследования почек по Зимницкому могут оцениваться только в комплексе с другими клинико-биохимическими показателями.

Пробы на концентрацию и разведение по Фольгарду в детской клинике применяются редко: они не всегда физиологичны (например, водная нагрузка при отечном синдроме), кроме того, получаемые результаты в значительной степени зависят от состояния тканей. При склонности к отекам часть воды при водной нагрузке задерживается в тканях и разведение мочи оказывается недостаточным; при концентрационной пробе вода переходит из тканей в почки и уменьшает концентрацию мочи.

Для оценки канальцевых функций может быть использовано исследование титрационной кислотности и аммиака мочи; в норме выводится 0,5—1 ммоль H^+ на 1 кг веса ребенка в сутки (McCance). При расстройствах ацидогенеза эта величина снижается, причем реакция мочи может стать щелочной.

Ценные данные могут быть получены при исследовании осмотического концентрационного коэффициента,

осмотического клиренса и клиренса свободной воды, хотя до сих пор эти показатели мало использовались клиницистами.

Чтобы определить эти величины, необходимо измерить общую осмомолярную концентрацию плазмы крови и мочи (методом криоскопии или путем измерения их электропроводности), а также величину минутного диуреза.

Если минутный диурез *(D)* (в миллилитрах в минуту) умножить на общую осмомолярную концентрацию мочи ($M_{осм}$), то можно установить, сколько осмотически активных веществ выводится почкой за минуту. Разделив полученную величину на осмомолярную концентрацию плазмы крови ($П_{осм}$), получим тот минимальный объем плазмы крови, в котором содержится выведенное почкой количество этих веществ, другими словами $C_{осм} = \frac{M_{осм} \cdot D}{П_{осм}}$ мл/мин. Полученная таким путем величина, по Wesson, Anslow, носит название коэффициента осмотического очищения (осмотический клиренс), который отражает работу почки по концентрированию мочи.

Допустим, что каждую минуту в клубочковом аппарате почек фильтруется 100 мл плазмы, из них 99 мл реабсорбируется и 1 мл переходит в мочу. Если почка не осуществляет концентрирования излишних для организма веществ, то осмомолярная концентрация плазмы крови и мочи будет одинаковой и осмотический клиренс в этом случае равен минутному диурезу. Известно, что в физиологических условиях концентрация ряда веществ в моче значительно превышает таковую плазмы. По Cushny (1926), содержание мочевины в моче в 60 раз выше, чем в плазме, калия — в 40 раз, креатинина — в 75 раз, хлоридов — в 2 раза.

Концентрирование мочи достигается как путем секреции осмотически активных веществ в просвет канальца, так и путем избирательной реабсорбции воды.

Условно можно рассматривать гипертоническую мочу как изотонический фильтрат плазмы, из которого в почках удалено определенное количество «свободной» воды. И наоборот, гипотоническая моча — это ультрафильтрат плазмы, содержащий дополнительный объем «свободной воды».

Количество «свободной» воды C_{H_2O} может быть установлено, если из величины минутного диуреза *D* вы-

честь показатель осмотического очищения $C_{осм}$, т. е. $C_{H_2O} = D - C_{осм}$.

Величина HC_{H_2O} получила название показателя очищения (клиренса) «свободной» воды. Так как, согласно современным воззрениям, ультрафильтрат, поступающий из петли Генле в дистальный каналец, всегда гипотоничен по отношению к плазме, концентрация осмотически активных веществ в моче будет определяться проницаемостью эпителия дистального канальца для воды, которая регулируется антидиуретическим гормоном гипофиза (по А. Г. Гинецинскому) и интенсивностью секреции этих веществ в этом отделе нефрона. Зная показатели осмотического очищения и очищения свободной воды, можно судить о состоянии этих процессов в клинических условиях, особенно у больных с отечным синдромом и при состояниях дегидратации. Если осмотическое давление плазмы крови определяется главным образом электролитами (натрий), то в моче, помимо электролитов, оно в значительной степени зависит от ряда осмотически активных соединений, среди которых наибольшее значение имеет мочевина.

В этой связи может представить определенный практический интерес определение показателей очищения отдельных ингредиентов мочи и, в частности, электролитов. Эти данные позволяют судить о ретенции или потерях важнейших электролитов и могут быть использованы для обоснования рационального солевого режима больных, а также для контроля за проведением терапии гормональными и диуретическими препаратами. Для вычисления используется классическая формула ван Слайка:

$$C_{эл} = \frac{U_{эл} \cdot D}{P_{эл}},$$

где $C_{эл}$ — клиренс электролитов (натрия или калия), $U_{эл}$ — их концентрация в моче и P — концентрация в плазме (сыворотке) крови.

Секреторная способность канальцев может быть изучена путем исследования экскреции фенолрота, который вводят внутривенно из расчета 4—6 мг на 1 кг веса (Н. А. Ратнер, М. Я. Ратнер, Р. Ф. Езерский, Schreiter).

Через 15 минут с мочой выводится 30% краски, через час — 60% (у детей старшего возраста).

До сих пор мало внимания уделялось экскреции естественных метаболитов — углеводов, фосфатов, аминокислот. Вполне возможно, что исследование экскреции углеводов с мочой без нагрузки, но с помощью высокочувствительных методов (хроматография на бумаге, тонком слое, применение колориметрических ультрамикрометодов) позволит выявить канальцевые расстройства еще до появления значительных изменений в моче.

Известно, что нарушения реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов наиболее ярко выражены при наследственных тубулопатиях (синдром Тони—Дебре—Фанкони, цистиноз и пр.). Однако, как указывают Frideriszik, Stalder, Schreier и др., эти нарушения могут иметь место и в случае приобретенных заболеваний почек.

Все изложенное выше позволяет согласиться с мнением Frey, который считает, что наиболее полную характеристику функционального состояния нефрона можно получить, изучая показатели почечного очищения эндогенных веществ — клиренса креатинина, мочевины, осмотического клиренса и клиренса свободной воды, а также важнейших электролитов — натрия, калия, кальция, хлора, фосфатов и т. д.

Крупнейшие современные клиницисты и исследователи (Е. М. Тареев, М. С. Вовси, Brod, Frey, Brun и др.) считают, что на данном этапе из всех количественных проб теоретически наиболее обоснованным, а в клинике наиболее приемлемым и полезным является исследование фильтрационной функции. В этом отношении самым подходящим для клиники веществом, по клиренсу которого можно судить об объеме фильтрации, следует признать эндогенный креатинин (Е. М. Тареев, 1958; Frey, 1959; Brod, 1962).

По А. Н. Анастасову с соавторами (1957), главные преимущества проб на очищение сводятся к следующему:

1. Они высокоспецифичны. Результаты проб на очищение гораздо ярче освещают функциональное состояние почек и меньше зависят от внепочечных факторов, чем все остальные пробы функциональной диагностики почек.

Содержание остаточного азота в крови — малочувствительный тест. Повышение уровня остаточного азота в

крови может дать ряд внепочечных заболеваний, например заболевания, вызывающие усиленный распад белков (острые инфекционные болезни, отравления, шоковые состояния), обезвоживание (понос, рвота), заболевания печени и др. Необходимо также помнить, что уровень азотистых шлаков в крови зависит от распределения их между кровью и тканями.

2. Клиренс-тесты дают возможность непосредственно судить об основной и самой важной функции почек — их способности очищать кровь от вредных и ненужных веществ. При других пробах об этой функции можно делать заключения только по косвенным признакам.

3. Эти пробы дают возможность исследовать раздельно функцию клубочков и функцию канальцев (реабсорбция воды).

4. При повторных исследованиях в динамике заболевания результаты клиренс-тестов обычно соответствуют степени поражения почек. Это позволяет делать ценные выводы в отношении прогноза заболевания.

3. Функция почек и рост ребенка

Во внутриутробном периоде основным выделительным органом эмбриона и плода служит плацента, хотя процессы мочеотделения начинаются уже на 9-й неделе внутриутробного развития. Роль этих процессов до момента рождения, очевидно, невелика, о чем, в частности, свидетельствуют наблюдения двусторонней агенезии почек у новорожденных, которые рождались живыми и погибали в первые дни жизни от уремии (Hungerland, 1958).

Согласно электронномикроскопическим исследованиям Hall (1954), проведенным на эмбрионах крыс, клубочковый аппарат почек образуется в результате пролиферации клеток корковых отделов почек и первоначально не содержит капиллярных петель. При дифференцировании слоя клеток, образующего в дальнейшем боуменову капсулу, рост его париетальных отделов происходит быстрее, чем компактной массы клеток будущего клубочка, благодаря чему образуется полость. Клетки висцерального слоя капсулы дифференцируются в подоциты, отростки которых проникают между недифференцированными клетками клубочка, образуя своего ро-

да секции. Дальнейшее развитие нефрона характеризуется разрастанием клеток эндотелия с образованием капиллярных петель клубочка и соединением полости образовавшегося клубочка с канальцем, который формируется независимо от него. Висцеральный листок боумeновой капсулы у эмбриона, плода и новорожденного состоит из цилиндрического эпителия, препятствующего процессам фильтрации. Как указывалось выше, у взрослых боуменова капсула, покрывающая капиллярные петли, представляет собой тонкую мембрану, состоящую из плоских клеток.

Образование новых клубочков, продолжающееся в течение всего внутриутробного периода, к моменту рождения прекращается.

Помимо указанных особенностей морфологии клубочка, следует принять во внимание их малые размеры, особенно в наружных корковых отделах почки. Таким образом, имеются все основания говорить о том, что к моменту рождения ребенка почки не достигают морфологической зрелости. Об этом же свидетельствует и дольчатая структура почки, обнаруживаемая у новорожденных. По А. Г. Гинецинскому, общая фильтрующая поверхность почечных клубочков у новорожденных значительно меньше, чем у взрослых.

Общепризнан факт, что величина клубочковой фильтрации, измеренная по коэффициенту очищения инулина, на протяжении первого года жизни снижена (в пересчете на стандартную поверхность тела взрослого человека — 1,73 м^2 или на 1 м^2, см. табл. 20).

Таблица 20

Показатели клубочкового очищения маннитола и инулина у детей первых недель жизни

Возраст (дни жизни)	Поверхность тела (в м^2)	Абсолютная величина (в мл/мин)	На 1 м^2	На 1 л общего содержания воды в организме
2—4	0,21	3,7	18,4	1,8
7—14	0,20	5,2	26,6	2,7
15—21	0,20	5,4	27,0	2,7
Взрослые	1,73	120,0	75,0	2,86

Из таблицы следует, что наиболее низкие величины отмечаются у детей первых дней жизни. По истечении первой недели фильтрационная функция возрастает и по отношению к общему содержанию воды в организме не многим отличается от фильтрационной функции почек у взрослых, хотя абсолютные цифры остаются низкими. По данным А. Г. Гинецинского, показатель клубочкового очищения мочевины составляет 22 мл/мин на 1 $м^2$ поверхности тела (30% от нормы взрослых). В первые 6 месяцев жизни существует зависимость между показателем очищения мочевины и диурезом: в результате низкой реабсорбции воды в канальцах мочевина не подвергается концентрированию даже при малой величине диуреза. Клиренс мочевины у взрослых и детей старшего возраста находится в значительной зависимости от азотистого баланса организма, а также от процессов секреции и диффузии в канальцах и поэтому не может быть мерой гломерулярной фильтрации. У детей первых месяцев жизни клиренс мочевины, по-видимому, лучше, чем у взрослых, характеризует состояние фильтрационной функции почек, так как участие канальцев в выведении этого вещества невелико. Об этом свидетельствуют, в частности, почти идентичные показатели клубочкового очищения мочевины и инулина.

Следует заметить, что исследование клиренса мочевины может быть использовано для оценки экскреторной функции почек при решении вопросов диететики. Так, при введении в пищу ребенка первых месяцев жизни докорма увеличивается белково-солевая нагрузка на организм, что предъявляет к его почкам повышенные требования. Превышение границы функциональной выносливости почки нередко влечет за собой расстройство пищеварения, которое в силу несовершенства регулирующих систем и особенностей водно-минерального обмена в грудном возрасте может осложниться токсическим состояние с нарушением кровообращения, что ведет в свою очередь к вторичному, еще более глубокому угнетению почечных функций (В. К. Миронович, Б. Н. Зелигер, Frideriszik). Поэтому критерии оптимальной диетотерапии детей раннего возраста (особенно недоношенных, страдающих гипотрофией) должны отражать и функциональное состояние почек. Было установлено, что в отношении пищевой белковой нагрузки луч-

шим способом определения толерантности не только в раннем, но и в более старшем возрасте (при нефритах) является исследование клиренса мочевины (Б. Н. Зелигер, Talbot и соавторы). Величина клубочковой фильтрации (в расчете на 1,73 м²) достигает уровня взрослых примерно к концу первого года жизни (табл. 21).

Таблица 21

Клиренс мочевины, эндогенного креатинина и инулина в мл/мин, приведенный к стандартной поверхности тела (колебания и средние величины)

Возраст	Мочевина	Креатинин	Инулин
0—14 дней	19,6—36 (29)	25—35 (30)	37—58
14 дней—2 месяца .	18—51 (34)	25—55 (37)	32—84
2 месяца—1 год . .	23—76 (48)	35—80 (60)	52—127
Старше 1 года . . .	—	60—100 (80)	120—130
Взрослые	75	80—150	120—130

Суточный клиренс по эндогенному креатинину у детей грудного возраста, по данным Brunelli, составляет 53,42±11,16 мл/мин (в пересчете на поверхность тела, равную 1,73 м²). А. К. Машкеев (1963) в терапевтической клинике и научно-исследовательской лаборатории кафедры педиатрии ЦИУ исследовал суточный клиренс у здоровых детей 3½—14 лет. В среднем величина этого показателя составила 86 мл/мин, причем в дневные она выше (96 мл/мин), чем в ночные (76 мл/мин) периоды. Таким образом, при исследовании клиренса в течение 24 часов врач получает представление о суточном ритме фильтрации. Падение фильтрации в ночные часы по отношению к уровню дневной фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина составляет 21%; при патологии почек эта разница сглаживается.

У взрослых суточный клиренс эндогенного креатинина, по данным Brod, составляет в среднем 115,7±22,1 мл/мин, по данным Sirota — 107 мл/мин. Таким образом, среднесуточный показатель клубочкового очищения креатинина у детей ниже, чем у взрослых, что, возможно, отчасти связано с реабсорбцией креатинина канальцев аппаратом почек (Kovach и соавторы).

Анатомическое несовершенство механизмов фильтрации к моменту рождения ребенка дополняется морфологическим и функциональным недоразвитием канальцевого аппарата нефрона, от деятельности которого зависит концентрационная способность почек. Канальцы новорожденных короче, а диаметр их почти в 2 раза у́же, чем у взрослых. То же самое относится к петле Генле, которая, согласно данным Wirz, Berliner и других авторов, поддерживает высокое осмотическое давление в паренхиме почки. Естественно, что короткая петля Генле не в состоянии обеспечить высокого градиента осмотического давления между корковым и капиллярным отделами почки. Отсюда следует функциональная незрелость механизмов концентрации, неспособность почки концентрировать мочу, особенно при солевых нагрузках или при дефиците воды. С этой точки зрения у новорожденного и грудного ребенка, по Hungerland, существует «физиологический несахарный диабет».

Переход от внутриутробного к внеутробному существованию сопряжен со значительной нагрузкой на почки новорожденного, так как выделительная функция плаценты прекращается. Есть основания считать, что в первые дни жизни в связи с выключением плаценты наступает транзиторная почечная недостаточность, которая проявляется в виде так называемой физиологической азотемии (повышение содержания остаточного азота в сыворотке крови до 57—60 мг%). Возможно, что ее проявлению способствуют два фактора: катаболизм белка и дегидратация. Осмомолярная концентрация мочи в период физиологической убыли веса повышается до 600—800 Мосм/л, тогда как у взрослых и детей старшего возраста при ограничении жидкости она достигает 1400—1600 $М_{осм}$/л (Metcoff). В соответствии с этими особенностями почечной деятельности у новорожденных и детей первых месяцев жизни удельный вес мочи, несмотря на олигурию, невысок и колеблется в узком диапазоне. Объем мочи, выделяемой в первые дни жизни, составляет 15—20 мл, хотя в дальнейшем он резко возрастает; общая тенденция к задержке воды и солей, обусловленная ростом, сохраняется у ребенка до достижения зрелого возраста.

Следует подчеркнуть, что концентрационная способность почек у детей первого года жизни в физиологи-

ческих условиях вполне соответствует тем требованиям, которые предъявляются к ним в связи с особенностями вскармливания в этом возрастном периоде: при введении значительных количеств жидкой пищи гомеостазис может поддерживаться при условии экскреции разведенной мочи, в противном случае ребенку может угрожать деминерализация организма. Однако неспособность почки к экономии воды оказывается неблагоприятным моментом при патологии: эта особенность детской почки в известной степени способствует развитию обезвоживания.

Эту же особенность необходимо иметь в виду при назначении ребенку с терапевтической целью солевых растворов. Введение хлористого натрия взрослому обусловливает перемещение воды из тканей в кровь и нарастание диуреза (осмотический диурез). У детей хлористый натрий депонируется в тканях, что сопровождается сдвигом воды в ткани, появлением отеков. По данным К. М. Штейнгарт, введение значительных количеств хлористого натрия вызывает у детей грудного возраста расстройство терморегуляции (солевая лихорадка).

Зависимость осмотического давления мочи от величины диуреза начинает проявляться на 5-м месяце жизни (А. Г. Гинецинский), а у ребенка 7 месяцев она выражена так же, как у взрослого. Однако созревание канальцевых функций подвержено индивидуальным колебаниям.

По данным лаборатории А. Г. Гинецинского, способность к концентрации хлоридов не достигает уровня взрослого даже у полуторагодовалого ребенка. Окончательное созревание функций почек происходит на 2-м году жизни, причем функция осморегуляции созревает раньше, чем функция фильтрации и реабсорбции.

Неспособность детей первых месяцев жизни концентрировать мочу еще не получила удовлетворительного объяснения. Она может быть связана с недостаточностью нейро-гормональной регуляции водно-минерального обмена или со своеобразной ареактивностью канальцев, которые не реагируют на поступление гормонов (АДГ, минералокортикоиды), или, наконец, с незрелостью концентрационного механизма Wirz (короткие петли Генле, малый диаметр канальцев).

Heller выдвигает четыре гипотезы:

1) Нейрогипофиз у детей раннего возраста секретирует слишком мало АДГ.

2) Осморецепторы еще не развиты и слабо реагируют на изменения осмотического давления.

3) Дистальные канальцы почек, обеспечивающие концентрирование мочи, не зрелые в функциональном отношении, слабо реагируют на АДГ.

4) Неспособность к концентрированию мочи может быть связана с недостаточным поступлением в канальцы почки осмотически активных веществ.

Гистохимическими методами вазопрессин (АДГ) обнаруживается у плодов на 70—110-й день внутриутробной жизни. Однако, как указывает Rodeck (1958), большинство нервных клеток гипоталамуса у плода не содержит нейросекрета и, более того, при микроскопическом исследовании они представляют собой почти голые ядра, лишенные протоплазмы.

П. И. Никитин (1950) обнаружил, что гипофизы 5-месячного плода обладают антидиуретической активностью, но она снижена по сравнению с активностью взрослых.

У новорожденных, по Heller, на 1 мг ткани гипофиза приходится в 4—6 раз меньше гормона, чем у взрослых, однако если за основу для сравнения брать вес тела, то в этом случае (т. е. на 1 кг веса) содержание антидиуретического гормона в нейрогипофизе будет достигать величин взрослого. Я. Кршечек, Г. Длоуга, Я. Кршечкова (1961) обнаруживали способность к нейросекреции у новорожденных животных уже в 10-дневном возрасте, однако созревание осморегуляторных механизмов у человека и животных, по-видимому, происходит в различные сроки. Поэтому делать выводы из экспериментальных исследований нужно осторожно. Gradkova, Heller (1962) при исследовании антидиуретической активности плазмы биологическим методом могли обнаружить ее лишь на 4-м месяце жизни, но на протяжении первого года жизни она не достигла активности АДГ взрослых.

Изучая концентрационную способность почек у детей 3—12 месяцев, Polaček и Polanska (1962) установили, что на первом году жизни механизмы концентрации мочи еще не созревают. При лишении воды и пищи в течение 12—13 часов только у 37% обследованных

детей осмомолярная концентрация мочи превысила 1000 $М_{осм}$/л (у взрослых при этих же условиях она достигает 1400 $М_{осм}$/л), у 49% детей она составляла 700 $М_{осм}$/л и у 23% она не достигла 500 $М_{осм}$/л.

С другой стороны, нельзя не остановиться на исследованиях П. И. Никитина, который установил, что моча новорожденных, находившихся в состоянии дегидратации, обладала такой же антидиуретической активностью, как и моча взрослых. Однако эти наблюдения не изменят общего вывода о том, что способность к нейросекреции у новорожденных снижена по сравнению со взрослыми, хотя под влиянием дегидратации и возможны реакции со стороны нейрогипофиза, в результате которых в кровь поступают дополнительные количества АДГ.

Таким образом, нейросекреторная система гипоталамуса окончательно развивается после рождения, не ранее чем к концу первого года жизни, а возможно, на протяжении 2-го года.

Проявляющаяся уже в периоде новорожденности способность реагировать (хотя и слабо) на ограничение воды и дегидратацию повышением антидиуретической активности мочи и ее осмомолярной концентрации позволяет отвергнуть полностью вторую гипотезу Heller, согласно которой неспособность почек к концентрированию мочи может быть связана с незрелостью осморецепторов. Клинические и экспериментальные исследования позволяют считать, что осморецепторы уже при рождении функционируют удовлетворительно, хотя оценить количественно степень зрелости осморецепторов пока трудно.

Третью гипотезу Heller о незрелости эпителия дистальных канальцев почек как об одной из причин физиологической полиурии или «физиологического несахарного диабета» у детей первого года жизни на основании имеющихся в нашем распоряжении данных следует принять почти без оговорок. Aimes (1953) показал, что до 3-го дня жизни никаких реакций на внутривенное введение АДГ отметить не удается; некоторое уменьшение диуреза и повышение осмотической концентрации мочи наблюдается у более старших детей, но и у них эта реакция выражена слабо. Правда, Falk (1956) в эксперименте на молодых крысятах удалось отметить угнетение диуреза под влиянием вазопрессина уже на 3-й день

жизни, но, во-первых, и этот автор указывает на сниженную чувствительность молодых животных к АДГ; во-вторых, как уже говорилось выше, полностью приравнивать данные экспериментальных исследований к физиологии человека едва ли правильно.

Rodeck (1958) вполне справедливо указывает, что даже если и допустить вероятность полноценной нейросекреции у маленьких детей, она все равно бесполезна, так как почки не реагируют или слабо реагируют на АДГ. Причиной этого является функциональная неполноценность эпителия дистального канальца (Б. Д. Кравчинский), а также недоразвитие почечных механизмов концентрации (короткая петля Генле).

Низкая чувствительность канальцевого эпителия существует у новорожденных и детей первых месяцев жизни и по отношению к минералокортикоидам. Введение альдостерона не вызывает у них тех изменений со стороны электролитного состава мочи, которые обнаруживаются у взрослых — уменьшения экскреции натрия и повышения содержания калия в моче (Sereni).

Наконец, четвертая гипотеза о связи между низкой концентрационной способностью почек и недостаточным поступлением в канальцы осмотически активных веществ не подтверждается клиническими и экспериментальными наблюдениями.

О. А. Норина (1957) не отметила нарастания диуреза после введения осмотически активных веществ (растворов мочевины, глюкозы, сульфата натрия) и пришла к заключению, что на протяжении первых 3 месяцев жизни осмотический диурез вообще не вызывается.

По К. М. Штейнгарт, дополнительное введение хлористого натрия детям первых месяцев жизни вызывает у них «солевую» лихорадку в связи с задержкой соли; таким образом, повышение осмотического давления плазмы не способствует нарастанию диуреза и увеличению экскреции воды и соли.

Несовершенство осморегуляции у детей первых месяцев жизни обусловливает значительные колебания осмотического давления плазмы: в то время как у взрослого колебания осмомолярной концентрации в плазме не превышают ±4 Мосм/л, у грудных детей (особенно в первые 2 месяца жизни) они достигают ±50 Мосм/л. Механизмы почечной регуляции кислотно-щелочного

равновесия к моменту рождения также еще не созревают окончательно. Об этом свидетельствует, в частности, быстрота и легкость возникновения состояний ацидоза у новорожденных и детей раннего возраста при различных заболеваниях, а также при введении больших количеств белка (Darrow).

На основании экспериментальных и клинических исследований McCance, Cort, Robinson, А. Г. Гинецинский и другие авторы пришли к заключению, что способность к секреции водородных ионов у новорожденных развита в достаточной степени, однако их обмен на ионы оснований осуществляется неудовлетворительно, главным образом в связи с низким содержанием фосфатов в провизорной моче. Кроме того, незрелость почечных канальцев у детей первых недель жизни проявляется в ограниченной способности к продукции аммиака, в связи с чем этот важнейший механизм экономии оснований практически не функционирует.

Наряду с известной биохимической незрелостью почечных канальцев склонность детей раннего возраста к ацидозу объясняется несовершенством нейро-эндокринной системы регуляции гомеостазиса.

Ниже приводим сводную таблицу, характеризующую развитие функций почек у детей (по Й. Тодорову с сокращениями).

Не останавливаясь на характеристике фильтрационной функции, приведенной в этой таблице и рассмотренной выше, необходимо обратить внимание на такие показатели, как клиренс ПАГ и фильтрационная фракция, а также клиренс электролитов. При изучении показателей очищения ПАГ в возрастном аспекте выявляется их относительность: недостаточная секреция парааминогиппурата и неполное очищение крови у новорожденных и детей раннего возраста ведут к значительному занижению истинных величин плазмотока и несоразмерному завышению фильтрационной фракции (Smith).

Низкие показатели клиренса хлоридов и фосфатов свидетельствуют об экономии этих электролитов организмом новорожденного и маленького ребенка. По данным McCance и Jung, концентрация натрия в моче новорожденных в 25 раз ниже его концентрации в сыворотке крови, а клиренс натрия в 5 раз ниже соответствующей величины у взрослых. Все это свидетельствует о высокой

Таблица 22

Возрастные особенности функции почек

Возраст	Клиренс инсулина (в мл/мин 1,73 м²)	Фильтрационная фракция (%)	Клиренс парааминогиппуровой кислоты	Максимальная секреция ПАГ (в мг/мин 1,73 м²)	Максимальная реабсорбция глюкозы (в мг/мин 1,73 м²)	Клиренс хлоридов (в мл/мин 1,73 м²)	Клиренс фосфатов (в мл/мин 1,73 м²)
Новорожденный недоношенный ребенок	—	—	50—300	3—40	—	—	—
Новорожденный доношенный ребенок	20—50	30—55	120—300	12—30	35—100	0,2—0,7	0,2—0,7
Грудной ребенок	40—60	20—30	300—650	34—90	—	—	13
Ребенок после грудного возраста	85—140	22—28	360—660	55—100	200—400	1,0—4,0	2—19
Взрослый	120	20	Около 650	80	300—375	0,7—4,0	10—20

степени реабсорбции электролитов канальцевым аппаратом почек. Таким образом, ферментные системы, участвующие в активном транспорте электролитов у новорожденных, могут считаться вполне развитыми.

4. Особенности водно-солевого обмена при диффузном гломерулонефрите

а) Клинические формы гломерулонефрита

Анализ важнейших расстройств водно-солевого равновесия в организме при болезнях почек представляет собой чрезвычайно трудную задачу. До последнего времени нет единой классификации, объединяющей все многообразие почечной патологии в детском возрасте. Вопросы классификации не получили должного освещения ни в отечественной, ни в зарубежной печати, если не считать единичных высказываний и предложений (В. К. Миронович, А. А. Валентинович). В связи с этим педиатры руководствовались классификациями, разработанными в терапевтических клиниках для взрослых (Е. М. Тареев, М. С. Вовси и др.). Однако эти класси-

фикации не отражают особенностей почечных заболеваний в детском возрасте.

Второе обстоятельство, значительно осложняющее рассмотрение поставленного здесь вопроса, заключается в том, что до последнего времени нарушениям обмена воды и электролитов при почечных заболеваниях не придавали должного значения, хотя исследование гомеостатических функций почек при их поражении имеет не только большое теоретическое, но и не менее существенное практическое значение: состояние почечной толерантности к воде, солям и азоту служит основой для разработки водно-солевого и белкового режима больного ребенка.

Положение осложняется и тем, что расстройства водно-солевого обмена в свою очередь серьезно повреждают функции почек, приводя к развитию нефропатии на почве недостатка солей, «шоковой почки». Таким образом, при болезнях почек создается порочный круг, при котором чрезвычайно трудно установить, что явилось причиной расстройства водно-солевого равновесия, а что следствием этого расстройства, тем более что многие из средств современной терапии (гормональные препараты, диуретики и т. д.) в свою очередь изменяют структуру жидкостей организма.

Временно оставив в стороне влияние первичных расстройств водно-солевого обмена на функциональное состояние почек, а также изменения обмена, наступающие под влиянием терапии, следует признать, что при диффузном гломерулонефрите тяжесть обменных расстройств определяется четырьмя важнейшими факторами:

а) активностью инфекционно-аллергического процесса;

б) выраженностью почечной недостаточности;

в) распространенностью патологического процесса в системе почечных нефронов, его преимущественной локализацией в гломерулах и канальцах, хотя в функциональном отношении нефрон должен рассматриваться, как единое целое;

г) функциональным состоянием гипофизарно-адреналовой системы.

Существующие классификации гломерулонефрита не отражают фазности патологического процесса, харак-

тера его течения, степени почечной недостаточности. Все это также осложняет анализ тех изменений водно-солевого обмена, о которых до сих пор сообщалось в литературе, поэтому не удивительно, что многие отечественные и зарубежные авторы, изучавшие обмен воды и электролитов при нефропатиях у детей, ограничивались констатацией фактов.

Более того, принятое до сих пор деление гломерулонефрита на острый и хронический не предусматривает оценки активности патологического процесса в почках и определяет лишь характер течения болезни — острый или первично хронический гломерулонефрит. В детской клинике такое разграничение не всегда возможно и зачастую условно. Можно привести немало примеров, когда ребенку ставят диагноз острого гломерулонефрита, но при детальном изучении анамнеза выясняется, что у него и ранее обнаруживались изменения в моче, которые расценивались как проявления цистита. Типичные острые нефриты, наблюдавшиеся ранее после скарлатины («вторая болезнь»), теперь встречаются как редкое исключение. А. А. Валентинович также отмечает, что в последнее время стали чаще встречаться атипичные формы гломерулонефрита. Чаще отмечаются и латентные нефриты, проявляющиеся лишь небольшими изменениями в моче в виде незначительной альбуминурии и эритроцитурии. Данные пункционной биопсии почек у детей (А. М. Вихерт, А. И. Клембовский, В. Н. Ермолин, М. С. Игнатова, 1964; Э. Бурке и А. Браун, 1964, и др.) свидетельствуют о том, что между клиническими и морфологическими данными при гломерулонефрите нет параллелизма, и нередки случаи, когда клиническое выздоровление оказывается лишь ремиссией.

Диффузный гломерулонефрит рассматривается в настоящее время как инфекционно-аллергическое заболевание, в развитии которого важнейшую роль играют аутоиммунные процессы (А. М. Вихерт, М. С. Игнатова и др.).

Вслед за фибриноидными изменениями в почечной ткани, служащими выражением гиперергической реакции, у большинства больных в условиях естественного течения заболевания и у животных при экспериментальном нефрите наблюдается развитие склеротических изменений в почечной ткани. Таким образом, по своей

иммунологической сущности нефрит является заболеванием хроническим. Этому, однако, не противоречит тот факт, что у многих больных заболевание протекает циклически или благополучно заканчивается в сравнительно короткие сроки.

По аналогии с ревматическим процессом возникает мысль о нецелесообразности выделения острого и хронического нефрита, тем более что какие-либо точные критерии для такого разделения отсутствуют, а сроки заболевания имеют весьма относительное значение. Известно, что нефриту присуща триада синдромов: гипертензионный, отечный и мочевой. Степень их выраженности может быть различной у разных больных.

По материалам кафедры педиатрии ЦИУ (Г. Н. Сперанский, Р. Л. Гамбург, М. С. Игнатова, Ю. Е. Вельтищев, М. П. Матвеев, 1966), особенно частой формой диффузного гломерулонефрита, наблюдающейся почти у 70% больных, является гематурическая форма, которая характеризуется нерезко выраженной гипертензией, отеками и отчетливой гематурией.

Второй по частоте формой диффузного гломерулонефрита, наблюдаемой в клинике, оказывается нефротическая, часто называемая нефритом с нефротическим компонентом или нефротическим синдромом.

Существовавшее ранее деление болезней почек на нефриты (изолированное поражение клубочков) и нефрозы (поражение канальцев) с выделением среди последних истинного липоидного нефроза в значительной степени потеряло свою убедительность (С. Д. Рейзельман). Установлено, что первичные изменения при нефрозах локализуются в мембранах клубочков и выражаются в их деформации, утолщении базальной мембраны. Поражения канальцев развиваются вторично в результате реабсорбции патологически измененного клубочкового ультрафильтрата. В связи с тем что развитие «липоидного нефроза» связано со многими заболеваниями и прежде всего с гломерулонефритом, правильнее обозначать его как нефротический синдром (Sarre, 1957; Reubi, 1957; Metcoff, 1960), а при заболевании почек — как нефротическую форму диффузного гломерулонефрита. Помимо приобретенного нефротического синдрома, хотя и относительно редко, встречаются его врожденные формы, обусловленные пороками развития канальцевой

системы (Fanconi). Преимущественное развитие нефротического синдрома у маленьких детей (чаще до 5 лет) и своеобразие его клинической картины позволяют предполагать, что заболевание связано с особенностями реактивности организма. Это подтверждается и результатами исследования патогенеза нефротического синдрома в эксперименте (С. Д. Рейзельман).

Клиническая картина нефротического синдрома определяется развитием отека, значительной протеинурией, гиперлипидемией, изменением протеинограммы плазмы крови. Нередко у больных выявляется гипертензия и гиперазотемия. Если больные не выздоравливают, развивается функциональная почечная недостаточность и болезнь принимает течение, характерное для нефрита. Нефротическая форма отмечается приблизительно у 20% детей, страдающих гломерулонефритом.

Помимо гематурической и нефротической, в клинике встречаются смешанные формы диффузного гломерулонефрита, которые характеризуются стойким гипертензионным синдромом, выраженными отеками, протеинурией и гематурией. В острый период заболевания существует тенденция к олигурии с развитием симптомокомплекса острой почечной недостаточности. Морфологически при смешанной форме нефрита отмечается поражение и эндотелия, и эпителиальных клеток нефрона с ранним развитием пролиферативных и склеротических изменений.

На основании анализа особенностей течения диффузного гломерулонефрита у детей, находившихся в терапевтическом отделении больницы имени Дзержинского в течение 1960—1964 гг., была разработана следующая рабочая классификация (схема) гломерулонефрита у детей (проф. Г. Н. Сперанский, проф. Р. Л. Гамбург, М. С. Игнатова, Ю. Е. Вельтищев, М. П. Матвеев), представленная в табл. 23.

Современная формулировка клинического диагноза гломерулонефрита должна включать оценку функционального состояния почек, прежде всего их фильтрационной функции.

Проведенные нами (Ю. Е. Вельтищев, А. К. Машкеев, Е. М. Грановская, М. В. Чудновская) сравнительные исследования показателей клубочкового очищения инулина, тиосульфата натрия и эндогенного креатинина

по Сперанскому

Таблица 23

Рабочая классификация гломерулонефрита у детей

Форма	Активность	Течение	Почечная недостаточность
Гематурическая	1. Активный процесс:	а) Острое	$ПН_0$, $ПН_1$
Отечно-протеинурическая (нефротическая)	а) период разгара	б) Затяжное	$ПН_2$
	б) период стихания	в) Волнообразное	$ПН_3$
Смешанная	2. Неактивный процесс (клиническая ремиссия)	г) Латентное	

у детей с гломерулонефритом позволяют определенно высказаться в пользу эндогенного креатинина.

При нефритах у детей суточный клиренс креатинина изменен в зависимости от формы заболевания и степени активности патологического процесса. В период разгара величина суточного клиренса оказалась сниженной до 62,8 мл/мин (117,0—35,5 мл/мин). Соотношение ночной и суточной фильтрации составило 1,01 по сравнению с 0,87 у детей, клинически здоровых. Наряду с закономерным снижением фильтрации у отдельных больных обнаруживались нормальные величины клиренса или даже превышающие норму, что, по-видимому, может быть связано с воспалительной гиперемией почек.

При остром течении гломерулонефрита в стадии стихания средние показатели клиренса оказались в пределах нижней границы нормы. Величина среднесуточного клиренса составила 78,8 мл/мин, отношение ночного клиренса к суточному было близко к норме и равно 0,90. Полученные данные вполне соответствуют тем репаративным процессам, которые происходят после острой атаки гломерулонефрита. Однако при переходе острого течения болезни в затяжное или волнообразное не всегда отмечается новое снижение показателей суточного клиренса. Так, средняя величина суточного клиренса у детей с затяжным течением гломерулонефрита и мочевым микросиндромом составила, по данным А. К. Машкеева, 90,1 мл/мин, т. е. оказалась нормальной. Наиболее вероятным объяснением данного факта может служить канальцевая секреция креатинина. Brod считает, что при хроническом течении нефрита, когда еще не развились

склеротические изменения в почках, создаются условия для образования агломерулярных нефронов, выделительная функция которых обеспечивается филогенетически более древним механизмом канальцевой секреции. В этом случае показатели суточного клиренса креатинина не могут отражать действительный объем клубочковой фильтрации. Таким образом, клиренс креатинина не может служить точным критерием, по которому можно было бы определить переход острого течения нефрита в затяжное или хроническое. Ориентиром может служить показатель ритма фильтрации. Отношение ночного клиренса к суточному у этих больных заметно отличается от нормы, приближаясь к единице (0,94), и обнаруживает определенную тенденцию к монотонности.

Показатели суточного клиренса у детей с отечно-протеинурической формой гломерулонефрита оказываются нормальными или даже превышают норму (в среднем 80,6 мл/мин), отношение ночного клиренса к среднесуточному составляет 0,92. Таким образом, при нефротическом синдроме фильтрационная функция страдает мало и оказывается даже повышенной, особенно в тех случаях, когда признаки гломерулита выражены очень слабо или совсем не обнаруживаются.

Наиболее резко выраженные изменения фильтрации обнаруживаются при смешанной форме гломерулонефрита, при которой тяжесть клинических проявлений (отеки, гипертензия, гематурия и т. д.) указывает на серьезное поражение почек. В среднем величина суточного клиренса у этих больных составила 47,3 мл/мин (11,7—76,1 мл/мин), обнаруживалось значительное нарушение нормального суточного ритма фильтрации: отношение ночного клиренса к суточному составило в среднем 1,02 с колебаниями в интервале 0,88—1,2.

Наряду с этим у больных со смешанной формой гломерулонефрита обнаруживалось значительное нарушение реабсорбции воды — 91,2% (при норме 98,5%). А. К. Машкеев рассматривает полученные данные как выражение полного истощения компенсаторных возможностей почек.

Обобщая данные литературы (Stalder, 1960, и др.) и основываясь на собственном опыте изучения функции почек при нефритах у детей (Ю. Е. Вельтищев,

А. К. Машкеев), можно следующим образом систематизировать различные условия, при которых возможны отклонения фильтрации от нормальных значений.

1. Изменения фильтрации, обусловленные нормальными физиологическими колебаниями в зависимости от биологического суточного ритма метаболизма.

2. Ограничение клубочковой фильтрации, обусловленное общими циркуляторными нарушениями (сердечная недостаточность, шок и др.).

3. Изменения клубочковой фильтрации, обусловленные изменениями коллоидно-осмотического состояния крови:

а) снижение фильтрации при повышении онкотического давления:

1) реакция на чистую дегидратацию,
2) реакция на потерю солей;

б) повышение фильтрации при снижении онкотического давления:

1) нефротический синдром,
2) гипергидратация.

4. Ограничение клубочковой фильтрации в связи с органическими поражениями клубочковых капилляров:

а) нарушение проницаемости фильтрующей мембраны,

б) склероз клубочков и их запустение.

5. Ограничение фильтрации, обусловленное повышением давления, противостоящего внутриклубочковому гидростатическому давлению (повышение внутрипочечного давления — обструкции мочевых путей, острый пиелонефрит, инфицированная гидронефрома и т. п.).

6. Ограничение фильтрации, обусловленное аномалиями развития почек (аплазия, гипоплазия и др.).

При оценке функционального состояния почек наряду с исследованием клубочковой фильтрации необходимо получить полную информацию о деятельности канальцев. С этой целью могут быть использованы пробы с секрецией парааминогиппурата, фенолрота, исследование экскреции углеводов, реабсорбции фосфатов, аминокислот, изучение ацидогенетической функции канальцев. Ценные данные о деятельности канальцев могут быть получены при исследовании обмена электролитов.

Однако эти методы только начинают внедряться в повседневную клиническую практику.

Клинические проявления почечной недостаточности — артериальная гипертония, отечный синдром, анемия, азотемия — появляются лишь при значительных поражениях паренхимы почек и не всегда позволяют судить о степени поражения канальцев.

В детских больницах основными методами, по которым ориентировочно приходится судить о состоянии канальцевых функций, остаются исследование удельного веса мочи (проба по Зимницкому), ее реакции и определение реабсорбции воды, которое осуществляется расчетным путем, на основании данных о величине клубочковой фильтрации и минутном диурезе. По-видимому, при оценке функционального состояния почек и степеней почечной недостаточности следует опираться на эти клинико-лабораторные показатели.

При отсутствии клинических и лабораторных признаков почечной недостаточности, очевидно, можно говорить о $ПН_0$.

Почечная недостаточность I степени ($ПН_1$) характеризуется нарушением суточного ритма фильтрации, монотонностью, сглаженностью разницы между показателями клубочкового очищения в дневные и ночные часы (А. К. Машкеев, Brod и др.). $ПН_1$, появляющаяся в период острых проявлений гломерулонефрита, относительно быстро исчезает, однако у части детей она может стойко сохраняться или появиться вновь при рецидивирующем течении заболевания.

Почечная недостаточность II степени ($ПН_2$) — субкомпенсация. Проявляется снижением фильтрации на 50% по сравнению с нормой, выраженной никтурией, нарушением реабсорбции воды. Возможны расстройства концентрации. Остаточный азот крови сохраняется в пределах нормы, но легко повышается при обострениях процесса. Отмечается тенденция к анемизации.

Для почечной недостаточности III степени ($ПН_3$) характерны клинические симптомы предуремии и уремии: стойкая гипертензия, азотемия, анемия. Резко ограничена величина клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину, однако при глубоких склеротических изменениях показатели очищения могут оказаться завышенными в связи с компенсаторной секрецией креатинина эпителием канальцев. Отмечаются расстройства механизмов концентрации — гипо- и изостенурия.

Дальнейший анализ расстройств водно-солевого обмена при диффузном гломерулонефрите по возможности будет построен в аспекте представленной рабочей классификации.

б) Расстройства обмена натрия, калия и других электролитов

Исследования содержания электролитов в сыворотке крови, их экскреции с мочой и баланса имеют огромное значение в клинике почечных заболеваний.

При поражении почек нарушаются их важнейшие функции, направленные на поддержание гомеостазиса, поэтому заболевания почек особенно часто сопровождаются расстройствами осморегуляции, волюморегуляции, кислотно-щелочного равновесия. Известно, что не только водно-солевой обмен, но также метаболизм белков, аминокислот, глюкозы, жиров и липоидов подвергаются серьезным изменениям при диффузном гломерулонефрите.

Оценка состояния водно-солевого обмена приобретает еще большее значение, если принять во внимание, что такие состояния, как дегидратация, гипокалиемия, гипонатриемия, независимо от механизмов их происхождения служат причиной почечных функциональных нарушений. Таким образом, легко создается порочный круг: патологический процесс в почках обусловливает расстройства обмена электролитов, а они в свою очередь могут привести к тяжелым нарушениям деятельности почек. Еще не приступая к анализу фактических данных, a priori, следует допустить, что в патогенезе расстройств обмена электролитов могут иметь значение следующие факторы:

1) потеря электролитов — неспособность почек экономить воду, натрий, калий, бикарбонаты, фосфаты и т. д.;

2) нарушение экскреции — задержка воды, электролитов, продуктов обмена;

3) внепочечные влияния на водно-солевой обмен (альдостеронизм, влияние паращитовидных желез, желудочно-кишечные расстройства и т. д.).

Несмотря на исключительное значение нарушений водно-электролитного обмена при диффузном гломеру-

лонефрите, особенно у детей, которым свойственна большая лабильность и напряженность водно-электролитного обмена, существует очень мало исследований, посвященных этому вопросу, а имеющиеся данные зачастую оказываются противоречивы. Особенным разнообразием отличаются данные литературы о содержании натрия.

В ряде случаев при почечных отеках была констатирована гипернатриемия (Н. Д. Стражеско, 1955; М. И. Франкфурт, 1962; Ю. Д. Шульга и Л. А. Белинская, 1964). Правда, чаще это касалось больных с хроническим течением нефрита.

Earle и соавторы (1951) при исследовании сыворотки больных острым нефритом не нашли повышения содержания натрия и не отметили связи между интенсивностью отека и концентрацией натрия.

А. К. Мерзон и Г. Г. Седой (1963), Ф. М. Палеева (1964) указывают, что содержание натрия в сыворотке крови остается в пределах нормы независимо от формы и стадии болезни.

Керпель-Фрониус обобщил материалы нескольких исследователей и пришел к выводу, что для больных с почечными отеками более характерна гипонатриемия. И. Н. Усов (1964) отметил существование такой же закономерности при диффузном гломерулонефрите у детей.

Известная противоречивость данных литературы об изменениях в содержании натрия в сыворотке крови у больных с различными формами нефрита, вероятно, объясняется тем, что исследования производились различными авторами при неодинаковых условиях или в разных фазах патологического процесса.

Такое предположение подтверждается данными М. И. Фридмана (1964), который при одних и тех же формах нефрита находил все три варианта натриемии (повышенное, нормальное и сниженное содержание натрия в сыворотке крови); исключение составляли больные с острым течением нефрита, у которых концентрация натрия всегда оказывалась нормальной.

Нами были проведены исследования содержания натрия и калия в сыворотке крови и эритроцитах у 119 детей с диффузным гломерулонефритом. Полученные данные и представлены в табл. 24 и 25.

Таким образом, при анализе средних данных о содержании натрия и калия в сыворотке крови статисти-

Таблица 24

Содержание натрия и калия в сыворотке крови у детей при диффузном гломерулонефрите (в милли-эквивалентах/л)

Форма болезни	Течение					
	острое		затяжное и волнообразное		латентное	
	натрий	калий	натрий	калий	натрий	калий
Гематурическая	144,6	4,53	—	—	141,6	4,18
Нефротическая	137,0	4,43	134,1*	3,9	—	—
Смешанная	143,4	3,88	143,7	4,5	—	—

* Изменения статистически достоверны: $p < 0,05$.

Таблица 25

Содержание натрия и калия в эритроцитах у детей при диффузном гломерулонефрите (в милли-эквивалентах/л)

Форма болезни	Течение					
	острое		затяжное и волнообразное		латентное	
	натрий	калий	натрий	калий	натрий	калий
Гематурическая	25,4	78,7	—	—	21,2	79,8
Нефротическая	29,0*	74,0*	30,9*	72,4*	—	—
Смешанная	33,0*	72,4*	32,7*	74,9*	—	—

* Статистическая достоверность изменений.

чески достоверное отклонение (снижение) отмечено лишь у детей с нефротической формой диффузного гломерулонефрита, тогда как при всех других формах средний уровень электролитов независимо от течения болезни не отличается от нормальных величин. В этой связи определенный интерес могут представлять данные о содержании важнейших катионов в эритроцитах. Как видно из табл. 25, сдвиг натрия внутрь клеток и обеднение их калием отмечены не только при нефротической, но и при смешанной форме диффузного гломерулонефрита, другими словами в тех случаях, когда в клинической картине заболевания были выражены отеки, гипертензионный синдром и почечная недостаточность. Эти изменения должны рассматриваться прежде всего

как выражение «полома» нейро-эндокринной регуляции ионного состава внеклеточной и внутриклеточной среды, однако связать их с каким-либо единственным фактором, например с альдостеронизмом, едва ли представляется возможным.

Многообразие воздействий на водно-солевое равновесие организма при заболеваниях почек особенно ярко проявляется при нефротическом синдроме. На диаграмме (рис. 7) представлены изменения в содержании натрия,

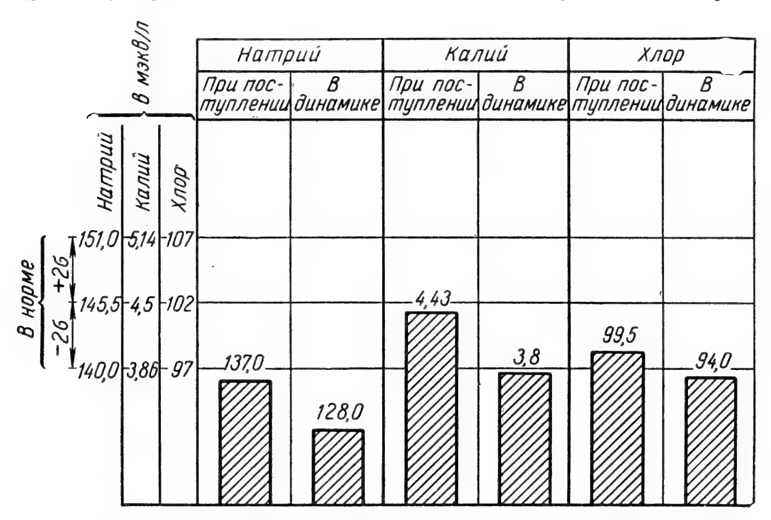


Рис. 7. Содержание натрия, калия и хлора в сыворотке крови при нефротическом синдроме.

калия и хлора в сыворотке крови, выявленные при поступлении и в динамике у 32 детей с нефротической формой диффузного гломерулонефрита. Все дети этой группы получали кортикостероидные препараты и диуретики (главным образом гипотиазид), однако почти у всех детей отмечался непродолжительный период стабилизации и даже транзиторного нарастания отеков. Как видно из диаграммы, в этот период степень гипоэлектролитемии определенно нарастала, что связано прежде всего с многочисленными экстраренальными влияниями на реабсорбцию воды и электролитов в канальцевом аппарате почек. Действительно, первичные нарушения

водно-минерального обмена при острой почечной недостаточности характеризуются выраженной гиперкалиемией и гиперазотемией (А. Я. Пытель и С. Д. Голигорский, Winkller и соавторы). Поражение канальцев при затяжном и волнообразном течении нефрита может служить причиной гипоэлектролитемии и солевого истощения. При этом резко нарушена реабсорбция электролитов в канальцах и развивается своеобразная форма «нефрита с потерей солей». Однако при нефротическом синдроме нами, как и другими авторами (Керпель-Фрониус, Metcoff) отмечено резкое снижение экскреции натрия и хлора с мочой.

Можно считать вполне доказанным, что непосредственное влияние на реабсорбцию электролитов в почечных канальцах у больных с нефротическим синдромом оказывает избыточная продукция минералокортикоидов — так называемый вторичный альдостеронизм (Luetcher, Johnson и др.). Этот факт до известной степени позволяет объяснить генез гипокалиемии, так как известно, что альдостерон подавляет реабсорбцию этого электролита канальцами почек. С влиянием альдостерона можно связать и сниженную экскрецию натрия и хлора, но едва ли состояние вторичного альдостеронизма позволит объяснить гипонатриемию. Можно думать, что уменьшение содержания натрия во внеклеточной жидкости представляет собой следствие нарушенной волюморегуляции, в связи с чем на определенных этапах заболевания задержка воды превышает задержку натрия и развивается гипонатриемия типа «разведения». Такая предпосылка согласуется с имеющимися в литературе данными: содержание обменоспособного натрия в организме больных значительно увеличено, а гипонатриемия в связи с этим носит парадоксальный характер (Talso). Среди причин гипонатриемии несомненное значение имеет перераспределение натрия в системе плазма крови — интерстициальная жидкость — клетка, чему до некоторой степени может способствовать гиперлипидемия, наблюдающаяся у больных. На диаграмме (рис. 8) представлена зависимость между содержанием общих липидов и натрия в сыворотке крови у больных с нефротическим синдромом.

Пока трудно установить патогенетическую связь гиперлипидемии и гипонатриемии у наблюдавшихся

больных. Тщательные исследования осмотического давления липемических сывороток, проведенные Popjak и McCarty, показали, что липиды его не повышают, гиперлипидемия не может рассматриваться как компенсаторное явление на снижение осмотического и онкоти-

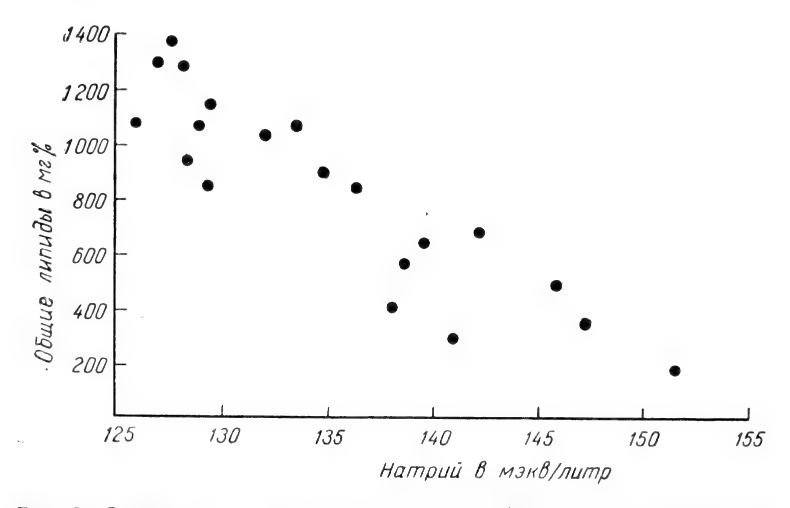


Рис. 8. Зависимость между содержанием общих липидов и натрия в сыворотке крови при нефротическом синдроме.

ческого давления плазмы. Однако в силу своей гидрофобности липиды могут способствовать сдвигу воды и натрия в интерстициальное пространство. Вполне вероятно, что как гипонатриемия, так и гиперлипидемия являются выражением общего расстройства обмена веществ при нефротическом синдроме.

Наконец, следует указать на такие влияния на водно-солевой обмен, которые Керпель-Фрониус называет «иатрогенными», имея в виду сдвиги в обмене электролитов, обусловленные чрезмерным и длительным проведением бессолевой диеты, влиянием интенсивной гормональной терапии, диуретических препаратов. В этой связи следует подчеркнуть, что тщательный биохимический контроль за содержанием важнейших электролитов в сыворотке крови должен быть одним из важнейших условий проведения комплексной терапии нефротического синдрома. Такой контроль позволит индивидуали-

зировать водно-солевой режим больных, предупредить и своевременно исправить нарушения водно-солевого баланса.

В качестве клинической иллюстрации резко выраженной гипоэлектролитемии при диффузном гломерулонефрите приводим следующее наблюдение.

Юра К., 12 лет. В конце августа 1961 г. после ангины ухудшилось общее состояние, появились отеки на лице, голенях. Отмечалась нерезкая гипертония, стойкая протеинурия и значительная гематурия. Лечился в больнице по месту жительства. 22 декабря 1961 г. поступил в клинику в тяжелом состоянии. Отмечался цианоз губ и ногтей. Выражены отеки на лице, нижних конечностях, пояснице, асцит, гидроторакс. Гипотония мышц. Пульс 80 ударов в минуту, артериальное давление 108/80 мм рт. ст. Границы сердца расширены влево на 1,5 см. Первый тон над верхушкой приглушен, нечист. Выделяется 300—400 мл мочи в сутки. В моче 13,2‰ белка, 10—20 эритроцитов в поле зрения, единичные гиалиновые цилиндры. РОЭ 33 мм в час, в сыворотке крови 5,14 г%; альбумины составляют 23,8%, α_1-глобулины — 2%, α_2 — 44,5%, β — 16,8%, γ — 12,9%; холестерин 775 мг%, остаточный азот 25 мг%, калий 2,5 м-экв/л, натрий 129 м-экв/л, хлор 85,1 м-экв/л. На электрокардиограмме синусовая брадикардия, нормограмма. Систола удлинена на 0,08 секунды, зубец T снижен в стандартных отведениях, двухфазный. Интервал $Q—T_2$ снижен.

Назначен гипохлоридный стол с добавлением солей калия и кальция, витаминов A, B_1, C, преднизолон 1 мг на 1 кг веса в сутки, антибиотики, гипотиазид.

Состояние продолжало ухудшаться, резко подавлен интерес к окружающему, жалуется на боли в мышцах ног. Тургор тканей снижен, нарастают явления дистрофии. Тахикардия до 100 ударов в минуту, артериальное давление 130/100 мм рт. ст., дальнейшее расширение границ сердца. Отчетливый систолический шум в пятой точке и над верхушкой. На электрокардиограмме синусовая тахикардия, снижение вольтажа зубцов P, R, T во всех отведениях, появился зубец U в грудных отведениях. Анорексия, тошнота, выражен метеоризм. В моче белка 26,4‰, удельный вес мочи 1011—1014 при диурезе 600 мл в сутки. РОЭ 70 мм в час. В крови белка 4,9 г%, калия в сыворотке 2,12 м-экв/л, натрия 121 м-экв/л, хлора 85 м-экв/л, клиренс эндогенного креатинина днем 51,8 мл/мин (1,73 м^2), ночью — 77 мл/мин.

Заключение: ребенок поступил в клинику с диффузным гломерулонефритом, течение заболевания острое. Развитие почечной недостаточности II степени и тяжесть общего состояния обусловлены не только активностью воспалительного процесса в почках, но и глубокими расстройствами обмена электролитов. В дальнейшем под влиянием комплексного лечения удалось добиться некоторого улучшения общего состояния ребенка.

Задержка натрия в организме, регистрируемая по снижению его экскреции с мочой, наблюдается у всех больных в период нарастания и стабилизации отеков,

тогда как в период ликвидации отечного синдрома натриурез, как правило, усиливается (А. К. Мерзон, Г. Г. Седой, 1963; И. Н. Усов, 1964; Ф. М. Палеева, 1964; М. Я. Ратнер, 1963; Е. М. Витебский, 1964, и др.). В полиурической стадии хронического нефрита натриурез может оказаться настолько усиленным, что общие запасы натрия в организме истощаются (синдром солевого истощения по Schroeder).

Данные об экскреции натрия, калия и хлора с мочой у больных с нефротической формой диффузного гломерулонефрита в период нарастания и стабилизации отеков представлены в табл. 26.

Таблица 26

Экскреция электролитов с мочой у детей при нефротической форме диффузного гломерулонефрита (в граммах)

Суточное выведение основных электролитов из расчета на 1 м²	У здоровых детей на бессолевой диете		У больных с нефротическим синдромом на аналогичной диете		У больных при лечении гипотиазидом	
	в среднем	колебания	в среднем	колебания	в среднем	колебания
Натрий	0,812 ±0,366	0,413—1,22	0,13 ±0,04	0,01—0,3	0,65 ±0,415	0,3—1,2
Калий	0,936 ±0,466	0,371—1,5	0,74 ±0,339	0,4 —1,3	1,10 ±0,538	0,54—1,77
Хлор	1,39± 0,84	0,88 —2,9	1,22 ±0,418	0,3 —2,5	1,97 ±0,338	1,45—3,0

Обращает на себя внимание крайне низкая экскреция натрия у детей с нефротическим синдромом. В то же время выведение калия и хлора немногим уступает соответствующим величинам у детей контрольной группы, находящихся на аналогичной диете. Под влиянием гипотиазида выведение натрия у больных детей значительно возрастает.

Е. М. Витебский, изучавший обмен электролитов при диффузном гломерулонефрите, приводит аналогичные данные об экскреции натрия; по его данным, здоровые дети выводят 0,175 м-экв/мин натрия, больные с острым течением гломерулонефрита в период нарастания отеков — 0,045 м-экв/мин, в период схождения отеков —

до 0,130 м-экв/мин. Задержка натрия в организме характерна для большинства больных диффузным гломерулонефритом, особенно при развитии отечного синдрома.

Встречаются такие формы гломерулонефрита, при которых почки теряют способность удерживать соли, развивается нефрит с потерей солей (salt loosing nephritis), концентрация электролитов в плазме при этом падает не за счет «разведения», как это бывает при массивных отеках, а в связи с истощением запасов обменоспособных электролитов в организме. Патогенез этого состояния связывают с потерей канальцами чувствительности к минералокортикоидам. Как правило, такие больные плохо переносят бессолевую диету и диуретические средства.

Синдром солевой потери наблюдался у девочки 14 лет, которая поступила в клинику в июле 1964 г. с диагнозом: диффузный гломерулонефрит, гематурическая форма, волнообразное течение, $ПН_0$.

Больна в течение 3 лет, в связи с чем неоднократно госпитализировалась. Периоды обострения сопровождались массивной гематурией, умеренной протеинурией и цилиндрурией. Фильтрационная функция почек оставалась удовлетворительной.

В связи с новым обострением гломерулонефрита, выражавшимся главным образом значительной гематурией, девочка поступила в клинику.

При поступлении состояние удовлетворительное, со стороны внутренних органов отклонений от нормы не отмечено. Артериальное давление в пределах нормы. РОЭ 26 мм в час. В моче белка 0,49‰, эритроцитов 30—60 в поле зрения. При биохимическом исследовании крови, кроме некоторого нарастания α-глобулинов, отклонений не отмечено. Концентрационная функция почек удовлетворительная. Осмомолярность сыворотки крови 330 Мосм/л, мочи — 660 Мосм/л, осмотическая концентрация мочи в 2 раза превышает соответствующий показатель сыворотки.

Проведен курс лечения стероидными гормонами (преднизолон) по трапециевидной схеме: постепенное повышение дозы до 50 мг в сутки, лечение в течение 2 недель, затем уменьшение дозы на 5 мг каждые 5 дней до минимальной — 7,5 мг в сутки.

На 10-й день после поступления осмомолярность сыворотки снизилась до 300 Мосм/л, а на 13-й день — до 284 Мосм/л. Осмомолярность мочи и диурез оставались высокими (670 Мосм/л при диурезе 1,4 мл/мин).

В связи с развитием гипоосмии и умеренной дегидратации состояние девочки несколько ухудшилось — появилась общая вялость, сухость кожи и слизистых оболочек, мышечная гипотония. После того как выяснилась причина этих изменений, в диету были введены дополнительные количества хлористого натрия. Постепенно гипоосмия была ликвидирована, девочка была выписана в удовлетворительном состоянии с незначительными изменениями в моче.

Возможно, что развитие синдрома потери солей связано со своеобразной реакцией эпителия канальцев на стероидные гормоны, однако вероятна и транзиторная утрата чувствительности канальцев к альдостерону.

Содержание калия в сыворотке крови больных диффузным гломерулонефритом — тоже величина непостоянная. По данным И. Н. Усова, содержание калия в сыворотке крови большинства больных детей остается в пределах нормы и лишь при нефротическом синдроме имеет тенденцию к снижению. Другие исследователи указывают на значительные колебания концентрации калия в сыворотке крови — от состояний гипокалиемии до гиперкалиемии (Ф. М. Палеева, 1964; М. И. Фридман, 1964; Earle и сотрудники, 1951).

В клинической практике гиперкалиемия обусловлена или снижением почечной экскреции калия или его быстрым высвобождением при нарушении ионной структуры клеток (Б. Д. Кравчинский).

Гиперкалиемия отмечается в основном при затяжном и волнообразном течении гломерулонефрита в случаях с выраженной почечной недостаточностью. При этом общее содержание калия в организме может быть даже снижено в связи с внутриклеточным дефицитом. Гиперкалиемия не достигает, как правило, значительной степени, даже при тяжелой почечной недостаточности, что объясняется компенсаторной секрецией ионов калия эпителием почечных канальцев.

По данным А. К. Мерзона и Г. Г. Седого, Ф. М. Палеевой, а также по нашим данным, экскреция калия с мочой остается достаточной у всех больных в период развития и стабилизации отеков, так что калиевая интоксикация редко угрожает больному.

Гиперкалиемия у почечных больных может легко смениться гипокалиемией, особенно в связи с экстраренальными потерями калия при рвоте, поносе и т. д. Такая смена концентрации калия характерна для острой почечной недостаточности (А. Я. Пытель, С. Д. Голигорский).

Состояние гипокалиемии — более частое проявление нарушенного метаболизма калия при заболеваниях почек. Развитие этого состояния связано не только с почечными и экстраренальными потерями, но в известной

степени и с влиянием кортикостероидных гормонов и диуретиков.

И. Н. Усов установил, что выведение калия с мочой на фоне кортикостероидной терапии значительно увеличивается. А. Ю. Щеглов, Ф. М. Палеева (1964), Laragh наблюдали развитие гипокалиемии у некоторых больных, получавших гипотиазид.

М. С. Игнатова и М. В. Чудновская обнаружили снижение уровня калия, связанное с повышением его экскреции почти у всех больных, получавших гипотиазид, даже при отсутствии увеличения диуреза. Попытки компенсировать потери калия введением больших количеств калия внутрь далеко не всегда вели к достаточному результату. Принимая во внимание отчетливое влияние гипотиазида на уровень электролитов в сыворотке крови, авторы не считают обоснованным широкое использование гипотиазида при лечении нефротического синдрома. Более надежный диуретический эффект может быть получен от больших доз преднизолона, при лечении которым, так же как и при лечении диуретиками, обязательным условием должен быть контроль за содержанием электролитов в крови и моче.

Как избыток, так и дефицит калия во внеклеточной жидкости находит отражение в особенностях клинической картины основного заболевания (нарушения нервно-мышечной возбудимости, изменения электрокардиограммы и т. д.). Клинические проявления гипо- и гиперкалиемии излагаются в соответствующем разделе, здесь же необходимо подчеркнуть значение этих расстройств для деятельности почек. Истощение запасов калия в организме само по себе может обусловить потерю способности почек концентрировать мочу (Mahler, Stanbury, 1956; Керпель-Фрониус, 1964).

И. Н. Усов при изучении внешнего баланса натрия, калия и воды у детей с отечными формами брайтовой болезни обнаружил, что натрий у этих больных в больших количествах задерживается в тканях при нормальном или даже сниженном уровне в сыворотке крови; в процессе лечения глюкокортикоидами происходит перемещение натрия в кровь с последующим натриуретическим и диуретическим эффектом. Что касается внешнего баланса калия, то при лечении глюкокортикоидами содержание калия в сыворотке крови снижалось и

положительного баланса, свойственного здоровым детям, можно было добиться лишь после дополнительного введения препаратов калия.

Для устранения гипокалиемии при заболеваниях почек рекомендуют дополнительное введение калия, особенно на фоне лечения кортикостероидами и диуретиками. Fabre (1961) считает, что в этих случаях достаточно назначения диеты, обогащенной калием (фрукты, овощи). И. Н. Усов, Р. Г. Межебовский, Sarre считают необходимым, помимо этого, введение препаратов калия. В период олигурии и анурии лучше воздерживаться от такой терапии, но и при восстановленном диурезе введение калия должно осуществляться под контролем (электрокардиография, исследование функционального состояния почек, биохимические исследования крови и мочи).

Значительный интерес представляет изучение обмена магния, кальция и фосфора при диффузном гломерулонефрите. Согласно данным Wirz, Hanse и других авторов, кальций и магний реабсорбируются в дистальном канальце нефрона. Возможна также их канальцевая секреция.

Гипомагниемия развивается главным образом в полиурической стадии острой почечной недостаточности и проявляется, по McIntyre и Wutlow, мышечной слабостью, расстройствами психики (общая депрессия, раздражительность), относительно редко описываются эпилептиформные судороги, приблизительно у половины больных отмечается тахикардия и артериальная гипертензия, признаки тетании.

Повышение уровня магния наступает при почечной недостаточности и постоянном поступлении магния с пищей, а также при нарушении распределения магния между экстрацеллюлярной и интрацеллюлярной жидкостью. По Hanse, усиленный клеточный катаболизм ведет к высвобождению ионов магния из органических комплексов и способствует их переходу в экстрацеллюлярное пространство. Если параллельно этому экскреция магния почками не увеличивается, то его концентрация в экстрацеллюлярной жидкости повышается, т. е. создаются условия для гипермагниемии.

Martin, Mechl и Wertman, дифференцируя нарушения магниевого обмена при острой почечной недоста-

точности, указывают, что при наличии анурии или олигурии в острой стадии заболевания отмечается гипермагниемия в связи с задержкой магния и усиленными процессами белкового распада, тогда как в полиурической стадии часто встречается гипомагниемия, так как реабсорбционная способность поврежденного эпителия канальцев не соответствует величине повышающейся гломерулярной фильтрации. Кроме того, происходит восстановление клеточной концентрации магния, что также ведет к понижению его содержания в экстрацеллюлярной жидкости.

А. Я. Пытель и С. Д. Голигорский (1964) указывают, что при выраженной гипермагниемии возникают нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, которые становятся весьма опасными, если уровень магния в сыворотке повышается до 10 м-экв/л (в норме 2—3 м-экв/л). В клинике такие степени гипермагниемии не наблюдаются, однако и более низкие показатели содержания магния могут привести к тяжелым последствиям на фоне других нарушений водно-солевого обмена (например, на фоне гиперкалиемии). В связи с возможными отклонениями в содержании магния в плазме крови авторы настоятельно рекомендуют производить соответствующие исследования у всех больных с почечной недостаточностью.

Нами и М. В. Чудновской было проведено одновременное исследование содержания магния и кальция комплексонометрическим методом у 35 детей с диффузным гломерулонефритом. Среднее содержание магния в сыворотке крови у детей контрольной группы составило 1,9±0,21 мг%, кальция — 10,25±0,82 мг%.

При исследовании больных детей мы ставили перед собой задачу выяснить зависимость между плазматической концентрацией этих электролитов и степенью почечной недостаточности. Полученные данные представлены в табл. 27.

Наиболее высокое содержание магния наблюдалось у больных в стадии декомпенсированной почечной недостаточности III степени при обострении заболевания, т. е. при сочетании усиленного продуцирования магния за счет клеточных процессов с его задержкой. В этом отношении интересен наблюдавшийся нами факт сочетания гипермагниемии с полиурией, указывающий на

Таблица 27

Среднее содержание магния и кальция в сыворотке крови детей с диффузным гломерулонефритом

Степень почечной недостаточности	Формы нефрита	Среднее содержание магния (в мг%)	Среднее содержание кальция (в мг%)
$ПН_{III}$	Нефротическая	4,5	8,86
	Другие формы	4,3	9,51
$ПН_{II}$	Нефротическая	4,27	9,61
	Другие формы	3,2	9,58
$ПН_{I}$	Нефротическая	3,82	9,6
	Другие формы	3,01	10,2

то, что имеет место не простое отфильтровывание ионов магния, но сложные нарушения, его обмена при хроническом нефрите. Зависимость повышенного содержания магния от степени почечной недостаточности и остроты заболевания вполне согласуется с имеющимися теоретическими предпосылками. Синдром задержки магния возникает в том случае, когда имеется почечная недостаточность, т. е. когда вследствие усиленной пролиферации капиллярного эндотелия и эпителия капсулы Шумлянского происходит сужение просвета капилляров, затрудняющее кровоток и ультрафильтрацию. Этим обусловлена и прямая зависимость между гипермагниемией и гиперазотемией.

Таким образом, из всех электролитных нарушений, отмечающихся при хроническом нефрите гипермагниемия является наиболее устойчивой, сохраняющейся даже в стадии компенсированной почечной недостаточности, что может быть использовано для диагностической оценки степени почечной недостаточности.

Однако это явление нельзя рассматривать лишь как механическую задержку магния недостаточно функционирующими почками. Необходимо учитывать глубокие общие нарушения обмена веществ при хроническом нефрите, ведущие к избыточному освобождению этого электролита вследствие усиленного клеточного катаболизма.

На основании имеющихся в литературе данных и проведенных нами наблюдений следует поставить под

сомнение целесообразность применения с лечебной целью у больных гломерулонефритом солей магния как гипотензивного средства в виде инъекций, а также использование сернокислой магнезии в качестве слабительного, так как при этом магний частично всасывается слизистой оболочкой кишечника.

В отличие от магния содержание в сыворотке кальция в силу существования такого мощного буферного механизма, как костная система, изменяется лишь при значительной почечной недостаточности.

С нарушениями обмена фосфора и кальция при диффузном гломерулонефрите связано развитие почечной остеопатии. Расстройства экскреции кальция при одновременном нарушении кислотно-щелочного равновесия при определенных условиях могут быть причиной нефрокальциноза — отложения солей кальция в почках.

В литературе имеются указания на повышение содержания фосфора в сыворотке крови при тяжелом течении нефрита (Г. А. Раевская, А. А. Валентинович, Hamburger и др.). И. Н. Усов (1963) обнаружил значительную гиперфосфатемию и снижение содержания кальция в крови при тяжелых проявлениях почечной недостаточности; при этом уровень фосфора (8,24 мг%) почти в 2 раза превышал соответствующие значения у детей контрольной группы (4,64 мг%). Автор подчеркивает существование значительных индивидуальных колебаний в содержании фосфора в сыворотке крови у больных детей, что связывает с неравномерностью репаративных процессов в почках.

При исследовании рентгенограмм трубчатых костей И. Н. Усов не обнаружил изменений у детей с острым нефритом. При хроническом течении нефрита у 3 детей был обнаружен очаговый остеопороз в области эпифизов трубчатых костей и у 3 детей изменений не было. Из 15 больных диффузным гломерулонефритом с нефротическим синдромом у семи выявлен мелкоочаговый и пятнистый остеопороз в диафизах и эпифизах трубчатых костей, особенно в мелких.

Очень тяжелую остеопатию, связанную с хронической почечной недостаточностью, мы наблюдали у ребенка 2 лет.

Гриша С., 2 лет 3 месяцев, поступил в терапевтическое отделение детской больницы имени Филатова 17 февраля 1965 г. с диагно-

зом фосфат-диабет (?). Из анамнеза известно, что ребенок родился от второй нормально протекавшей беременности, родители здоровы. Вес при рождении 2400 г, закричал сразу, к груди приложен на 3-и сутки, сосал вяло. С 3 месяцев введен докорм молочными смесями, а с $4^1/_2$ месяцев переведен на искусственное вскармливание. В развитии отставал, с рождения отмечалась анорексия. Первые зубы появились в 9 месяцев, ходить начал с 1 года 2 месяцев. В 3-месячном возрасте ребенок перенес «грипп», после которого были отмечены стойкие проявления жажды. При многократных обследованиях в моче обнаруживались следы белка, в связи с чем ребенок был направлен на стационарное лечение. Из больницы выписался с диагнозом врожденной почечной недостаточности, рахита и остеопатии.

После выписки из больницы в возрасте 9 месяцев ребенок находился под наблюдением гомеопатов, однако состояние его прогрессивно ухудшалось: в $1^1/_2$ года перестал ходить, в весе не прибавлял, проявления рахита нарастали, отмечались деформации лучезапястных и голеностопных суставов. В моче постоянно обнаруживался белок. С этими явлениями ребенок и был направлен в терапевтическое отделение больницы имени Филатова.

При поступлении состояние средней тяжести, активен. Отмечается жажда—в сутки выпивает до 1,5 л жидкости, очень любит соленое. Кожа бледная, тургор тканей снижен, подкожный жировой слой развит слабо. Голеностопные, лучезапястные и коленные суставы деформированы, грудная клетка плоская, на ребрах—четки. Большой родничок не закрыт, отчетливая мышечная гипотония, гипорефлексия. В легких изменений не выявлено, со стороны сердца—систолический шум над верхушкой, границы несколько расширены. Край печени выступает на 3 см из-под реберной дуги, пальпируется селезенка. Живот несколько вздут, мочеиспускание частое, обильное. Отмечается наклонность к запорам. На рентгенограмме умеренный остеопороз всех длинных трубчатых костей с резкой деформацией метафизов, отмечается рассасывание метафизов костей предплечья. Патологические переломы дистальных отделов ребер и костей голеней по типу эпифизеолиза. Отсутствие ядер окостенения в лучезапястных суставах, деформация ребер, четки.

Анализ крови: Hb 58 единиц, эр. 4 060 000, л. 7600, с. 28%, п. 3%, э. 2%, лимф. 56%, мон. 11%, цветной показатель 0,72; РОЭ 16 мм в час. В моче белка 0,3‰, лейкоцитов 15—25 в поле зрения, эритроцитов 2—3 в поле зрения, они резко изменены. Реакция мочи щелочная. Исследование мочевого осадка по Амбурже: лейкоцитов 3770 в минуту, эритроцитов 4880 в минуту (в норме до 2000 клеток в минуту). Общий белок сыворотки крови 8,74 г%, альбумины 53,1%, глобулины: α_2—15,9%, β—15,5%, γ—15,5%. Остаточный азот 61,5 мг%, кальций 9,2 мг% (4,6 м-экв/л), неорганический фосфор 8,3 мг% (4,8 м-экв/л), щелочная фосфатаза 10 единиц, натрий 357 мг% (150,5 м-экв/л), калий 14 мг% (3,5 м-экв/л), хлор 395 мг% (110 м-экв/л), щелочные резервы 37,7 об.%, CO_2 17 м-экв/л. Креатинин сыворотки крови 1,1 мг%, клиренс эндогенного креатинина 42 мл/мин /1,73 м², реабсорбция воды 92%. Экскреция Н-ионов 0,3 м-экв/кг/24 часа, экскреция фосфатов 0,15 г, клиренс фосфатов 2 мл/мин, натрия—1,4 г, калия—0,37 г, общего азота — 3,15 г, азота аминокислот — 30 мг за 24 часа. Содержание сахара в моче 40 мг%, при качественной пробе на цитратурию

выявлена норма. При исследовании мочи по Зимницкому обнаружено, что удельный вес отдельных порций колеблется в диапазоне 1001—1005, дневной диурез 660 мл, ночной—800 мл. Таким образом. в результате комплексного клинико-биохимического обследования была выявлена почечная недостаточность II—III степени, признаки тяжелого рахита, умеренной дегидратации с тенденцией к плазматической гипертонии, ацидоз, связанный главным образом с ограничением фильтрационной функции почек. Диагноз фосфат-диабета, так же как и вероятность других первичных тубулопатий, не подтверждается. Тяжелые костные изменения, отставание ребенка в физическом развитии, интоксикация обусловлены главным образом почечной недостаточностью, влиянием ацидоза на формирующуюся костную ткань. Функция проксимальных канальцев может быть признана удовлетворительной — нет фосфатурии, аминоацидурии, глюкозурии, цитратурии. В то же время существуют признаки недостаточности дистальных отделов нефрона — нарушение механизмов концентрации мочи, уменьшение секреции Н-ионов, а главное ограниченная способность канальцев к удержанию соли в организме и нарушение реабсорбции воды.

Выяснение первичной причины почечной недостаточности наталкивается на значительные затруднения. Никаких указаний на наследственный характер болезни в анамнезе нет. Наличие признаков, указывающих на воспалительный процесс (повышение α_2-глобулинов, ускоренная РОЭ, лейкоциты в моче), позволяет связать генез почечной недостаточности с развитием восходящей инфекции по типу пиелонефрита, начало которого может быть отнесено к первым месяцам жизни ребенка. В связи с этим в клинике ребенку было назначено полноценное питание, соответствующее возрасту, без ограничения соли, были назначены антибиотики (стрептомицин и синтомицин), анаболические стероиды (дианабол), витамин D_2 по 10 000 единиц ежедневно, цитратная жидкость — раствор Олбрайта (98 г цитрата натрия и 140 г лимонной кислоты в 1000 мл воды) по 30—50 мл внутрь, внутривенные вливания плазмы и растворов глюкозы, витамины группы В, С. Несмотря на комплексное лечение, прогноз заболевания едва ли может считаться удовлетворительным.

В настоящее время выделяют следующие типы почечного **ацидоза** (А. А. Валентинович, Fanconi).

1. Гломерулярный ацидоз, связанный с недостаточным выведением кислых продуктов обмена при значительном ограничении гломерулярной фильтрации. Особое значение при этом имеет ион фосфата — главного буфера мочи. Если фосфатов фильтруется мало, процессы экономии оснований осуществляются не полностью. Нейтрализация кислых валентностей компенсируется усилением ацидогенеза, аммониогенеза и повышением экскреции кальция с мочой.

2. Ацидоз, связанный с избыточной по отношению к основаниям реабсорбцией хлора в проксимальном канальце (гиперхлоремический ацидоз).

3. Ацидоз, обусловленный расстройствами ацидогенеза и аммониогенеза и наступающий главным образом при поражении дистальных канальцев.

И хотя при диффузном гломерулонефрите повреждаются различные отделы нефрона, клинико-биохимические данные позволяют дифференцировать локализацию поражения (табл. 28).

Таблица 28

Признаки ацидоза (по Fanconi)

Локализация поражения	Биохимические сдвиги		Нефрокальциноз	Изменения в костях
	в сыворотке крови	в моче		
Клубочки	Мочевина ↑ P ↑	P ↓ Ca ↓	0	Остеопатия фиброостеоклазия
Проксимальные канальцы	Мочевина N P ↓ Cl ↑	P ↑ Ca ↑	0	Остеомаляция
Дистальные канальцы	Мочевина N P ↓ Cl ↓	P ↑ Ca ↑	+	Остеомаляция

Из приведенных данных следует, что нарушения со стороны костной системы наблюдаются при всех проявлениях почечного ацидоза. По-видимому, это связано с мобилизацией кальция и фосфора из костей как своеобразным выражением компенсации наступающего сдвига кислотно-щелочного равновесия.

По А. А. Валентинович (1964), при одновременном уменьшении содержания хлора и бикарбонатов при диффузном гломерулонефрите развивается гипохлоремический ацидоз, при уменьшении только бикарбонатов на фоне возрастания других анионов — гиперхлоремический ацидоз. Последняя разновидность ацидоза наиболее характерна для нефротического синдрома, гипохлоремический ацидоз чаще развивается при смешанной форме и затяжном течении гломерулонефрита.

Сдвиги кислотно-щелочного равновесия при заболеваниях почек могут произойти под влиянием препаратов диуретического действия. При лечении отечного синдрома длительным введением ртутных диуретиков

происходит заметное снижение содержания хлоридов в крови со сдвигом реакции в сторону алкалоза и одновременной потерей калия с мочой, в результате чего возникает так называемый гипохлоремический алкалоз с гипокалиемией (Friedberg, 1957).

Б. Д. Кравчинский (1963) указывает, что дисфункция почек не является сама по себе причиной алкалоза и последний возникает только от злоупотребления ртутными диуретиками.

Учитывая побочные влияния препаратов диуретического действия, как ртутных, так и сульфаниламидных, многие авторы (М. С. Игнатова, Hamburger и др.) значительно ограничивают показания к применению таких препаратов при почечных заболеваниях у детей и взрослых.

в) Механизмы концентрации и гиалуронидазная активность мочи

Новые физиологические взгляды на концентрации и разведения мочи еще не нашли приложения в клинике, хотя хорошо известно, что при поражении почек нарушение их концентрационной функции встречается так же часто, как и расстройства фильтрации в клубочках. До сих пор выводы о состоянии концентрационной способности почек были основаны только на исследовании суточных колебаний удельного веса мочи, что совершенно недостаточно с точки зрения современной теории о функции канальцев.

Выше уже указывалось, что моча человека содержит термолабильный компонент, обладающий свойством деполимеризовать гиалуроновую кислоту (А. Г. Гинецинский, 1963; Г. С. Коникова, 1958). Согласно гипотезе А. Г. Гинецинского, этот факт имеет огромное физиологическое значение и во многом позволяет объяснить механизм действия антидиуретического гормона нейрогипофиза. Поступление АДГ стимулирует секрецию гиалуронидазы клетками дистальных извитых канальцев. Под влиянием фермента происходит деполимеризация межклеточного цементирующего вещества (гиалуроновой кислоты) — проницаемость канальца для воды резко возрастает. Пассивная реабсорбция воды становится возможной благодаря существованию про-

тивоточно-обменного механизма петли Генле, обеспечивающего постоянный градиент осмотической концентрации в почечной паренхиме.

Эта теория получила неоднократное подтверждение как в трудах учеников А. Г. Гинецинского, так и в ряде зарубежных работ (Dicker, Egglton). Однако некоторые авторы выдвигают и возражения против нее.

Berlyne полагает, что количество гиалуронидазы, выводимое почкой, постоянно, а изменения ее активности являются следствием колебаний диуреза — возрастания при олигурии и уменьшения при полиурии. Кроме того, на активность гиалуронидазы, по Berlyne, могут оказывать влияние соли, выводимые почкой в различных концентрациях при малом и большом диурезе.

Защищая свою теорию, А. Г. Гинецинский приводит ряд убедительных доказательств, основанных на экспериментальных исследованиях.

Уместно в этой связи напомнить, что гиалуронидаза, обнаруживаемая в моче, имеет исключительно почечное происхождение, а механизм ее экскреции нельзя сравнить с механизмом выведения солей или таких веществ, как инулин, креатинин и т. д. Фильтрация молекул гиалуронидазы через почечный клубочек возможна лишь при очень высокой концентрации фермента в почечной артерии. Thorn и соавторы (1962) могли обнаружить гиалуронидазу в просвете нефрона животных лишь в том случае, когда в почечную артерию вводились огромные количества фермента — порядка 250 000 единиц на 1 кг веса. При этом диурез падал почти до нуля, осмомолярная концентрация мочи возрастала. Лишь при грубых дефектах гломерулярных мембран и резком повышении их проницаемости для белка (например, при нефротическом синдроме) можно допустить влияние «внепочечной» гиалуронидазы при патологии. По А. Г. Гинецинскому, уменьшение гиалуронидазной активности мочи связано не с возрастанием мочеотделения, а с физиологическим механизмом диуреза.

Напомним, что осмотический диурез развивается в результате уменьшения проксимальной реабсорбции воды, водный же диурез — по причине уменьшения дистальной реабсорбции. Следовательно, гиалуронидаза перестает поступать в мочу, когда уменьшается дисталь-

ная реабсорбция. Уменьшение же проксимальной реабсорбции не влияет на продукцию фермента.

Водный диурез происходит в результате резкого уменьшения поступления в кровь антидиуретического гормона, осмотический — в условиях стимуляции секреции нейрогипофиза. Отсюда следует, что моча обогащается гиалуронидазой под влиянием антидиуретического гормона.

Все эти факты представляют несомненный клинический интерес, во-первых, с позиции почечной функциональной диагностики и, во-вторых, с точки зрения поисков эффективных ингибиторов гиалуронидазы, которые могут быть использованы в комплексном лечении отечного синдрома и таких состояний, при которых повышенная канальцевая реабсорбция воды нежелательна, например при гипертензионном синдроме, отеке легких и т. д.

Нами были проведены исследования гиалуронидазной активности мочи у здоровых детей 7—14 лет и у детей с различными проявлениями диффузного гломерулонефрита.

Исследования показали, что активность гиалуронидазы мочи у детей подчинена значительным индивидуальным колебаниям и может быть различной при одном и том же диурезе. Отсюда ясно, что анализ изменений гиалуронидазной активности при патологии, основанный на учете абсолютного количества гиалуронидазы в моче (т. е. так, как это предлагал Berlyne), был бы просто невозможен. В связи с этим казалось целесообразным сопоставить следующие величины, отражающие концентрационную функцию почек:

1) гиалуронидазную активность мочи (в единицах на 1 мл);

2) осмотическую концентрацию сыворотки крови и мочи — общую концентрацию всех растворенных в них молекул и ионов;

3) концентрационный коэффициент, т. е. соотношение между осмотической концентрацией мочи ($U_{омс}$) и сыворотки ($P_{осм}$). Именно это отношение ($U_{осм}$: $P_{осм}$) характеризует состояние почечного механизма концентрации;

4) клиренс свободной воды — величину, характеризующую реабсорбцию воды в количественном отноше-

нии. Можно представить, что при концентрации мочи в дистальном канальце от изотонического ультрафильтрата плазмы отнимается (реабсорбируется) чистая (свободная) вода, и наоборот, при экскреции разведенной гипотоничной мочи к определенному количеству ультрафильтрата добавляется свободная вода. Математически это можно выразить следующим образом:

$$D - \frac{U_{осм} \cdot D}{P_{осм}} = C_{H_2O}.$$

В этой формуле D обозначает величину диуреза в миллилитрах в минуту. Таким образом, C_{H_2O} при определенных условиях может быть величиной положительной (разведение мочи) или отрицательной (концентрация). Если клиренс свободной воды равен нулю, это значит, что почки не производят работы, направленной на концентрацию.

При исследовании 50 здоровых детей (от 5 до 14 лет) нами была выявлена следующая зависимость между осмотическим концентрационным коэффициентом и гиалуронидазной активностью мочи (табл. 29).

Таблица 29

Показатели концентрационной функции почек и гиалуронидазной активности мочи у здоровых детей

	Осмотическая концентрация сыворотки (в Мосм/л)	Осмотическая концентрация мочи (в Мосм/л)	Концентрационный коэффициент	Клиренс свободной воды (в мл/мин)	Гиалуронидазная активность (в ед/мл)
Среднее значение .	315	765	2,7	—0,58	3,5
Пределы колебаний	300—330	600—1000	2,5—3,5	—0,35—1	0,4—5,5

Особенно отчетливая зависимость была выявлена при проведении пробы с водной нагрузкой (200—300 мл чистой воды в виде питья). Из 14 практически здоровых детей, получивших водную нагрузку, водный диурез наблюдался у 10. Осмотическая концентрация мочи при этом снизилась до 110—300 Мосм/л, концентрационный коэффициент уменьшался до 0,72—2,0. Клиренс свобод-

ной воды у большинства детей превращался из отрицательной в положительную величину (разведение мочи). Гиалуронидазная активность мочи снижалась почти до нуля.

Результатом нарушения концентрационной функции почек при гломерулонефрите является изменение осмомолярности плазмы (сыворотки) крови как в сторону повышения, так и в сторону снижения.

Состояния гипоосмии внеклеточной жидкости значительно изменяют функцию почечных механизмов концентрации. Как правило, такие состояния наблюдаются у детей с выраженным отечным синдромом, т. е. именно в тех случаях, когда имеет место задержка соли и воды в организме. При этом наряду с низким концентрационным коэффициентом (порядка 1,06—1,2) отмечается значительно повышенная гиалуронидазная активность мочи — 24—25 ед/мл. Клиническим выражением такого положения является олигурия — выведение мочи с низким удельным весом. В известной степени эти клинические наблюдения подтверждают теорию А. Г. Гинецинского о механизме действия антидиуретического гормона.

Изменения гиалуронидазной активности мочи не связаны с концентрированием или разведением мочи: при патологии может наблюдаться такое положение, когда гиалуронидазная активность изменяется независимо от осмомолярности мочи. Если бы дело обстояло так, как это предполагает Berlyne, то при всех условиях указанные показатели должны изменяться параллельно друг другу.

Высокая гиалуронидазная активность при экскреции разведенной мочи у детей с почечными отеками объясняется по крайней мере двумя факторами: гиперсекрецией антидиуретического гормона и расстройствами противоточно-обменного механизма петли Генле. Несомненную роль играет и ограничение величины клубочковой фильтрации (у наблюдавшихся нами больных — до 25 мл/мин). В канальцы при этом поступает небольшое количество гипотонического ультрафильтрата плазмы. Осмотический градиент в почечной ткани значительно снижен, в то же время проницаемость канальцевых стенок высока. Реабсорбция воды и солей увеличена, концентрирования мочи почти не происходит.

Особенно тяжелая гипоосмия наблюдалась у мальчика 15 лет, поступившего в клинику со смешанной формой диффузного гломерулонефрита, протекавшего волнообразно. При поступлении отмечены явления уремии, почечная недостаточность III степени. Наблюдаются отеки ног, асцит. Больной бледен, безразличен к окружающему; периодически возникают галлюцинации. Жалуется на боли в области сердца. Артериальное давление 160/90 мм рт. ст., пульс 106 ударов в минуту, прослушивается ритм галопа. Остаточный азот крови 244 мг%, гемоглобин 23 единицы. Осмомолярная концентрация мочи 280 Мосм/л, концентрационный коэффициент около 1, клиренс свободной воды равен нулю, почка в сущности не выполняет работы по концентрированию мочи.

Другой пример.

Ребенку, поступившему с нефротической формой диффузного гломерулонефрита, была произведена пункция брюшной полости и удалено 3 л асцитической жидкости. Потеря натрия составила 9 г, в результате осмомолярная концентрация сыворотки крови упала с 376 до 285 Мосм/л, мочи — с 780 до 220 Мосм/л. Однако гиалуронидазная активность мочи после пункции составляла 24,4 ед/мл. Осмотическая работа почки направлена на концентрацию и, хотя моча содержит большое количество гиалуронидазы (стенки канальцев проницаемы для воды), действительная реабсорбция низка вследствие отсутствия осмотического градиента.

Несмотря на то что после пункции увеличился диурез, уменьшилась протеинурия (с 6 до 1,6%), снизился уровень остаточного азота крови, общее состояние больного ухудшилось: появилась рвота, артериальное давление снизилось до 70/50 мм рт. ст. Эти явления рассматривались как проявление синдрома солевого истощения, служившего показанием к осторожному введению в диету хлористого натрия.

Повышение осмомолярности внеклеточной жидкости при диффузном гломерулонефрите наблюдается при уремии (почечная недостаточность III степени), а также в тех случаях, когда поступление соли значительно превышает ее экскрецию. Одной из причин гиперосмии может явиться преобладание катаболических процессов на фоне ограничения выделительной функции почек.

Особенно значительное повышение осмомолярности сыворотки наблюдалось нами у ребенка с волнообразным течением гломерулонефрита, нефротическим синдромом и почечной недостаточностью III степени. Состояние больного было крайне тяжелым. Кожные покровы бледны, слизистые оболочки сухи, резко выражен отечный синдром: асцит, двусторонний гидроторакс, анасарка. Тоны сердца глухие, артериальное давление 125/80 мм рт. ст., пульс 118 ударов в минуту, слабого наполнения. Остаточный азот 244 мг%, натрий в сыворотке крови 149 м-экв/л, калий — 7 м-экв/л, общая осмомолярность сыворотки 476 Мосм/л. Клиренс эндогенного креатинина 33 мл/мин, осмомолярность мочи 366 Мосм/л, концентрационный коэффициент 0,77, клиренс свободной воды около нуля, гиалуронидаз-

ная активность мочи 30 ед/мл. Моча гипотонична по отношению к плазме крови, осморегуляция почками практически не осуществляется.

Одной из причин гиперосмии, нарушающей концентрационную функцию почек, может служить полиурия, например при острой почечной недостаточности или в период схождения отеков.

Так, у девочки 11 лет со смешанной формой нефрита (острое течение) в период снижения остаточного азота крови с 60 до 40 мг% развилась полиурия: диурез 1,44 мл/мин, осмомолярность мочи 234 Мосм/л, сыворотки крови—340 Мосм/л, концентрационный коэффициент 0,66: почка работает на разведение. Выводится большое количество мочи, гипотоничной по отношению к плазме, концентрационная способность снижена.

Приведенными примерами безусловно не исчерпываются все варианты нарушения канальцевых функций при гломерулонефрите.

Зависимость концентрационной способности почек от формы заболевания и активности процесса у детей, страдающих гломерулонефритом, представлена в табл. 30.

Таблица 30

Показатели концентрационной функции почек и гиалуронидазная активность мочи у детей с диффузным гломерулонефритом

Активность	Форма гломерулонефрита					
	нефротическая		смешанная		гематурическая	
	$\frac{U_{осм}}{P_{осм}}$	гиалуронидазная активность (в ед.)	$\frac{U_{осм}}{P_{осм}}$	гиалуронидазная активность (в ед.)	$\frac{U_{осм}}{P_{осм}}$	гиалуронидазная активность (в ед.)
Активный процесс	1,522	15,9	1,54	12,3	1,78	9,6
Неактивный процесс . . .	1,69	9,3	1,73	8,27	1,78	8,1
Ремиссия	2,04	6,3	2,1	6,35	2,4	6,1

Концентрационная функция нефрона претерпевает наиболее значительные изменения при нефротическом синдроме, о чем свидетельствует падение концентрационного коэффициента и одновременный подъем гиалуронидазной активности мочи.

Исследования осмотической работы почек и гиалуронидазной активности мочи несомненно могут быть использованы в диагностических целях, особенно в тех случаях, когда трактовка пробы по Зимницкому встречает затруднения, а также для оценки канальцевых функций при отечном синдроме. Кроме того, они могут быть использованы в качестве контроля за лечением гормональными препаратами и диуретическими средствами.

г) Механизмы образования отека почечного происхождения

Проблема патогенеза отека давно привлекает внимание исследователей, однако до сих пор она далека от окончательного разрешения. В соответствии с современными представлениями патогенез отека можно объяснить только одновременным участием нескольких факторов, причем считается, что отек есть своего рода адаптационное приспособление, направленное на сохранение гомеостазиса.

При диффузном гломерулонефрите отек является одним из частых проявлений заболевания. Так, М. С. Вовси и Н. Л. Стоцик (1933) отмечали отек у больных с острым диффузным гломерулонефритом в 92% случаев, И. Б. Шулутко (1936) и С. Д. Рейзельман (1956) указывают на несколько меньшую, но все же высокую частоту отека (88 и 82%). В процессе изучения патогенеза почечных отеков выяснилось, что при различных формах брайтовой болезни первопричиной отека могут явиться различные факторы.

Впервые теория патогенеза отека, связывающая воедино отдельные факторы, была сформулирована Epstein (1917) и получила название коллоидно-осмотической теории.

В основу этой теории было положено так называемое равновесие Старлинга. Старлинг предполагал, что обмен жидкостей между кровью и тканями совершается в результате действия гидростатического (капиллярного) давления и коллоидно-осмотического (онкотического) давления. Первое обусловливает фильтрацию жидкости в ткани, второе — обратную ее резорбцию в кровь. Величина обмена жидкости в обоих направлениях

при патологии зависит от проницаемости капиллярной стенки.

Согласно коллоидно-осмотической теории, одним из ведущих звеньев в возникновении почечных отеков принято считать снижение онкотического давления плазмы, которое в свою очередь обусловлено гипопротеинемией.

Barker, Kirke (1930) экспериментально доказали, что при снижении содержания белка в крови до 3,5 г% возникает отек. В дальнейшем выяснилось, что снижение онкотического давления происходит не только в результате гипопротеинемии, но в основном в связи с диспротеинемией (гипоальбуминемии).

При изучении качественного состава белкового профиля мочи больных с почечными отеками оказалось, что среди выводимых белков преобладают альбумины. Подобная закономерность у детей отмечена Я. И. Муратиди (1960), А. И. Гнатюком (1963), И. Н. Усовым (1964), В. И. Вербицким (1964).

Следствием гипопротеинемии при болезнях почек являются гиперлипидемия и гиперхолестеролемия, особенно выраженные у больных с нефротическим синдромом. Н. А. Ратнер и сотрудники (1963) показали, что гипопротеинемия и гиперхолестеролемия связаны обратной зависимостью. Кроме того, установлено, что в профиле липопротеидов происходят и качественные нарушения в сторону повышения уровня β-липопротеидов. Однако в процессе изучения патогенеза отека были отмечены факты, противоречащие решающей роли гипопротеинемии.

Schreiner (1960) отметил, что при нефротическом синдроме отеки могут возникать при отсутствии изменений в белковом профиле крови. Общеизвестно возникновение отеков у больных с острым диффузным гломерулонефритом при нормальных количественных и качественных показателях в белковой формуле крови (Sarre, 1961; М. С. Вовси, 1961). По данным И. Н. Усова (1954), четкая зависимость между степенью отека и уровнем белков сыворотки крови при остром и хроническом нефрите у детей также не установлена.

Наконец, известно, что высота онкотического (осмотического) давления крови определяется не только содержанием протеинов, но и концентрацией солей.

Отсутствие отека при выраженной гипоонкии Ruzsnjak (1957) объясняет компенсаторным усилением лимфообращения, препятствующим выходу жидкости в интерстициальное пространство.

Таким образом, следует отметить, что гипоонкия, повидимому, хотя и ведет к расстройству всасывания тканевой жидкости, но не является единственной и решающей причиной возникновения отека и представляет собой лишь часть общего механизма возникновения или усиления отека.

Еще до создания коллоидно-осмотической теории отека многие авторы были склонны объяснять накопление жидкости в тканях повышением капиллярной проницаемости.

В период признания коллоидно-осмотической теории фактор повышения проницаемости капиллярной стенки был назван Schade мембраногенным. И до настоящего времени многие клиницисты видят главную причину отеков в «генерализованном капиллярите».

А. С. Чиж (1960), Н. С. Молчанов и М. Я. Ратнер (1963) находили закономерное повышение гиалуронидазной активности сыворотки крови у больных с различными формами гломерулонефрита. Н. Я. Червяковский (1964) также обнаружил при нефротических отеках повышение содержания гиалуронидазы, выраженное, однако, не в столь значительной степени.

При исследовании гиалуронидазной активности у детей И. Н. Усов (1962, 1964) выявил значительное ее усиление при отечных формах острого и хронического нефрита, в то время как при нефротическом синдроме строгого параллелизма между степенью отека и повышением активности гиалуронидазы не выявилось. Такое различие дало основание автору предположить, что в патогенезе отечного синдрома при различных формах брайтовой болезни, вероятно, действуют различные механизмы.

Новейшие исследования роли капиллярной проницаемости в патогенезе отека в значительной мере подтверждают точку зрения сторонников «генерализованного капиллярита», поскольку проницаемость капиллярной стенки зависит от физико-химического состояния структур межклеточного вещества, имеющего общие черты строения во всем организме. Логично предполо-

жить, что при патологических процессах возникает генерализованная дезорганизация межклеточного вещества.

В результате классических исследований Widal и сотрудников (1903) стало очевидным, что в механизме образования отека имеет значение задержка в организме хлористого натрия. Widal, меняя в рационе больных нефритом количество соли, наблюдал увеличение и уменьшение отеков, однако он считал основной причиной отека задержку почками хлоридов.

В дальнейшем Pfeiffer (1911) наглядно показал, что возникновение отека связано с задержкой в организме именно иона натрия: при введении больших количеств соды, как и при назначении хлористого натрия, развивался отек, исчезавший после отмены соды.

Ведущая роль натрия в задержке жидкости в организме была доказана в дальнейшем многочисленными исследователями.

До последнего времени оставался спорным вопрос о роли почек в задержке натрия. Volhard считал, что задержка натрия в организме происходит в результате перехода его из плазмы в ткани еще до попадания в почки, т. е. связана преимущественно с преренальными факторами. На подобной точке зрения до сих пор настаивают Sarre, Frey, Reubi и некоторые другие авторы. Однако в настоящее время участие почек в задержке натрия можно считать доказанным.

Если признать участие почек в патогенезе отека, то причина задержки натрия и воды, вероятно, кроется в нарушении процессов клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и секреции, т е. механизмов, посредством которых осуществляется поддержание гомеостазиса — изотонии, изоионии и изоволемии (Smith, 1943, 1951).

Падение клубочковой фильтрации при диффузном гломерулонефрите было неоднократно отмечено многими авторами как в эксперименте, так и в клинике, и этот вопрос уже рассматривался нами выше.

Однако многие исследователи не могли отметить прямой связи между падением клубочковой фильтрации и возникновением отека. Напротив, в целом ряде случаев в период схождения отеков возрастает выделение натрия и воды при одновременном снижении клубочковой фильтрации (М. С. Вовси, М. Я. Ратнер и

М. М. Мендельсон, 1962), в других — отмечается возникновение отеков при высокой клубочковой фильтрации.

А. К. Мерзон и Г. Г. Седой (1963), сравнивая показатели клубочковой фильтрации и величину фильтрационного заряда натрия (количество натрия, попадающего с клубочковым фильтратом в канальцы за минуту) в различные периоды диффузного гломерулонефрита, нашли, что снижение этих показателей далеко не всегда соответствует величине экскреции натрия.

По этой причине А. К. Мерзон и Г. Г. Седой (1963) считают невозможным объяснить задержку натрия в организме только снижением клубочковой фильтрации и фильтрационного заряда натрия, хотя между этими показателями и существует определенная зависимость.

По предположению некоторых авторов, почечная ретенция натрия при диффузном гломерулонефрите обусловлена расстройством равновесия в деятельности клубочков и канальцев, т. е. при существенном снижении клубочковой фильтрации и количества фильтрующегося натрия, канальцевая реабсорбция продолжается с нормальной скоростью, и поэтому относительная величина обратного всасывания электролитов заметно возрастает.

Приведенная гипотеза, однако, клинического подтверждения пока не получила (А. К. Мерзон и Г. Г. Седой, 1963).

Большинство исследователей видит причину задержки натрия в организме в усилении канальцевой реабсорбции. Основываясь на мнении Wesson, признанном большинством исследователей и заключающемся в том, что канальцевая реабсорбция натрия происходит в проксимальных и дистальных отделах канальцев в два этапа, А. К. Мерзон и Г. Г. Седой (1963) предложили оригинальный метод математического расчета раздельной величины проксимальной и дистальной реабсорбции натрия.

По их данным, увеличение ретенции натрия объясняется обратной связью между величиной его дистальной реабсорбции и экскреции, в то время как уровень проксимальной реабсорбции может оставаться неизменным. Однако предлагаемый авторами метод расчета, не-

смотря на видимую убедительность, применим только в физиологических условиях и не может считаться правомочным в условиях патологии, когда грубо нарушаются взаимоотношения функций различных отделов нефрона.

Принципиально новое освещение патогенеза отека стало возможным после изучения нарушений нейроэндокринной регуляции водно-солевого равновесия при отечных состояниях.

В пределах физиологических норм всякое уменьшение объема плазмы приводит к возбуждению волюморецепторов (сосудистых, а затем в гипоталамусе). Ответом на это является гиперсекреция АДГ нейрогипофизом и альдостерона корой надпочечников. В результате возникает олигурия и олигонатриурия, что в свою очередь увеличивает объем плазмы. Напротив, угнетение антидиуретического и антинатриуретического рефлекса происходит при увеличении объема плазмы и с возникновением полиурии и усилением натриуреза.

В условиях отека независимо от его этиологии наблюдается первичное уменьшение объема артериальной крови за счет выхода жидкости из капилляров в интерстициальное пространство, причем начальным звеном, по-видимому, всегда является нарушение старлинговского равновесия в результате повышения капиллярного или снижения онкотического давления, а также повышения капиллярной проницаемости (А. Г. Гинецинский, 1959; Керпель-Фрониус, 1959; Smith, 1957; Davis, 1960, и др.).

Уменьшение объема плазмы (гиповолемия) вторично возбуждает антидиуретический и антинатриуретический рефлексы, которые в условиях патологии нередко действуют избыточно, что в конечном итоге и приводит к увеличению массы циркулирующей крови и накоплению воды и натрия в интерстициальном пространстве и тканях — создается порочный круг (Н. Я. Червяковский, 1964).

«Отек по своей природе является ошибкой натриорегулирующей системы, которая не различает истинной потери крови от кажущейся, от перемещения жидкости из сосудов в интерстиций» (А. Г. Гинецинский).

Многочисленные исследователи показали, что почти при всех формах отеков наблюдается увеличение про-

дукции АДГ (А. Г. Гинецинский, 1959; Smith, 1957; Sarre, 1958) и альдостерона.

Большинство авторов полагает, что в развитии отека большее значение имеет гиперсекреция альдостерона, а АДГ, вероятно, играет второстепенную роль, способствуя сохранению гомеостазиса при задержке натрия.

При отеках почечной природы неоднократно было установлено увеличение секреции альдостерона.

При остром диффузном гломерулонефрите имеется больше косвенных доказательств гиперальдостеронизма, основанных на изменении отношения экскреции натрия и экскреции калия в сторону увеличения первого. Наряду с несомненным участием альдостерона в механизме образования отека его влияние, по-видимому, должно быть признано вторичным.

Введение альдостерона здоровым людям вызывает лишь временную небольшую задержку натрия и воды, которая исчезает при дальнейшем введении гормона.

При исследовании больных с отеками Е. Н. Герасимова (1959) выявила, что секреция альдостерона не всегда параллельна выделению натрия.

Lieberman (1958) установил, что при отеках гиперальдостеронизм может сопровождаться нормальным натриурезом. В таких случаях, по мнению некоторых авторов, гиперальдостеронизм зависит от пониженной инактивации альдостерона патологически измененной печенью, так как здоровая печень обычно полностью инактивирует его.

Повышенную потерю натрия с мочой при некоторых вариантах хронического нефрита (base loosing nephritis зарубежных авторов), несмотря на одновременный гиперальдостеронизм, объясняют снижением чувствительности пораженных канальцев к альдостерону.

Согласно известным в настоящее время фактам, нет прямого соответствия между секрецией АДГ и альдостерона, с одной стороны, и интенсивностью отека и задержкой натрия — с другой. Поэтому нарушение гипофизарно-надпочечниковой регуляции деятельности почек следует рассматривать только как одно из звеньев в общей цепи патогенеза отека.

Таким образом, в настоящее время установлено существование нескольких факторов в патогенезе

отека, складывающихся из внепочечных и почечных причин.

В литературе приводится целый ряд гипотез, объясняющих различия в механизме образования отека при отдельных формах диффузного гломерулонефрита.

Наибольшее значение имеют так называемые нефритические и нефротические отеки, которые существенно отличаются друг от друга, как клинически, так и патогенетически (Н. Я. Червяковский, 1964).

Для нефритического отека, возникающего при остром нефрите или обострении хронического нефрита, характерны увеличение массы циркулирующей крови, гиперволемия (Е. М. Тареев, 1958). Отеки подобного рода наблюдаются в начальной стадии заболевания и чаще всего не очень распространены. Они плотноваты на ощупь и локализуются чаще на лице и нижних конечностях.

В патогенезе нефритического отека пусковым звеном многие авторы считают повышение капиллярной проницаемости. При остром нефрите находят функциональные и морфологические изменения в капиллярах всех органов.

По мнению Е. М. Тареева (1958), капиллярная проницаемость не играет решающей роли в генезе нефритического отека, так как при повышении артериального давления и переполнении кровью сосудистой системы перемещение белка в тканевую жидкость возможно и через неизмененную капиллярную стенку.

Отличительной чертой нефритического отека является высокое содержание белка в интерстициальной жидкости при сохранении нормального соотношения отдельных белковых фракций (Sarre, 1961). Снижение онкотического давления в развитии нефритического отека особого значения не имеет.

М. И. Франкфурт предлагает концепцию, согласно которой можно объяснить видимое противоречие между нормальным онкотическим давлением и выходом жидкости в интерстиций при нефритическом отеке. По его мнению, от увеличения капиллярной проницаемости зависит кратковременное снижение эффективного коллоидно-осмотического давления, т. е. выход в интерстициальное пространство альбуминов обусловливает преходящую гиповолемию.

Транзиторная гиповолемия сменяется гиперволемией — гидремической плеторой. Вначале она может быть следствием сердечной недостаточности, а позднее — результатом снижения клубочковой фильтрации с последующей задержкой в организме натрия и воды.

В патогенезе нефритического отека пока остается невыясненным механизм включения экстраренальных факторов в первую очередь альдостерона, секреция которого при диффузном гломерулонефрите повышена (Е. Н. Герасимова).

Имеются данные, согласно которым гиперсекреция альдостерона обусловлена нарушением внутрипочечной гемодинамики, ишемией почек, что определяет действие системы ренин — ангиотензин.

Однако окончательных данных, проливающих свет на значение антинатриуретического и антидиуретического рефлексов в патогенезе нефритического отека, пока не получено и вопрос остается открытым.

Для клиники большое значение имеет отек, являющийся основным проявлением нефротического синдрома, столь характерного для детского возраста. Нефротический отек достигает нередко значительных размеров, отечные ткани бывают подвижными и мягкими (Н. Я. Червяковский, 1964). Многие исследователи полагают, что в патогенезе нефротического отека основным фактором является гипопротеинемия (гипоальбуминемия), которая способствует транссудации жидкости из крови в межклеточное пространство и тем самым обусловливает гиповолемию.

По данным Н. С. Молчанова и М. Я. Ратнер (1963), среди первичных факторов, способствующих возникновению нефротического отека, помимо гипоальбуминемии, существенное значение имеет деполимеризация мукополисахаридов межклеточного вещества, обусловленная усиленной активностью гиалуронидазы.

Снижение объема циркулирующей крови при нефротическом синдроме было показано Luetcher (1944, 1955), McArtur (1946). Выраженная гиповолемия вызывает гиперсекрецию альдостерона со всеми вытекающими отсюда последствиями. Наряду с этим повышенная реабсорбция натрия может быть связана с понижением клубочковой фильтрации (в результате поражения

фильтрующей мембраны) и прямо не зависеть от гиперальдостеронизма. Таким образом, механизмы, охраняющие гомеостазис у здорового человека, у больного с нефротическим отеком отвечают «ошибочной» реакцией, в результате чего отек только увеличивается.

Современный взгляд на механизм образования нефротического отека можно представить в виде схемы:



Принципиальная разница между развитием нефритического и нефротического отеков, несомненно, обусловлена особенностями реактивности организма. Такой подход позволяет понять, почему одни и те же этиологические факторы вызывают разные по характеру процессы. Вместе с тем варианты разновидностей отека почечной природы в достаточной мере условны, так как в клинической практике нередко встречаются больные, у которых одновременно можно наблюдать элементы нефритического и нефротического отека. Кроме того, возможен переход нефритического отека в нефротический при увеличении протеинурии, а стало быть, при снижении онкотического давления.

д) Значение расстройств водно-солевого обмена в генезе гипертензионного синдрома

Выяснение причин артериальной гипертонии при диффузном гломерулонефрите издавна привлекает внимание клиницистов.

Еще Bright (1897) связывал развитие этого синдрома с поражением почек. В конце XIX века получила признание неврогенная теория. В этот же период была выдвинута гипотеза, согласно которой причина брайтовой болезни кроется в поражении капилляров всего организма. Наличие распространенного поражения сосудов при диффузном гломерулонефрите в дальнейшем неоднократно подтверждалось в трудах клиницистов и патологов, но в то же время этот факт как причина артериальной гипертензии оспаривался.

При разработке этой проблемы в более поздние годы были выдвинуты две основные теории генеза почечной гипертонии, одна из которых получила наименование ренопрессорной, вторая — ренопривной.

Авторы ренопрессорной теории (Goldblatt, Page) считают, что при поражении почек повышение артериального давления обусловлено секрецией почками высокоактивного вещества — ренина. Установлено, что образование ренина происходит в гранулярных клетках юкстагломерулярного аппарата почек.

А. М. Вихерт, А. А. Крамер, Ю. А. Серебровская (1963) нашли, что степень гиперплазии клеток юкстагломерулярного аппарата пропорциональна тяжести гипертонии.

При развитии артериальной гипертензии ренин действует не непосредственно, а путем активации энзимной системы крови. Было выяснено, что под влиянием ренина неактивный гипертензиноген, входящий в состав α_2-глобулинов плазмы, переходит в сосудосуживающий гипертензин (Н. А. Ратнер, 1962).

Согласно ренопривной теории (Grollman), поражение почек вызывает угнетение их депрессорной функции, что связано с уменьшением массы активной почечной паренхимы. Этот взгляд подтверждался экспериментальными данными, согласно которым развитие артериальной гипертонии постоянно наблюдалось при двусторонней нефрэктомии, а подключением «искусственной почки» достигалась нормализация артериального давления.

Противоречия в объяснении механизмов гипертензии при почечных заболеваниях были в значительной мере устранены после выяснения роли нейро-эндокринной системы в регуляции гомеостазиса и кровообращения.

Прежде всего было отмечено, что воспроизведенная в эксперименте гипертония исчезает после удаления у животного надпочечников (Goldblatt, 1937, и др.). Позднее было установлено, что после удаления надпочечников почки перестают выделять вазопрессорные вещества (Zweifach с сотрудниками, 1947), причем этот эффект связан главным образом с корой надпочечников. После открытия и синтеза целого ряда гормонов коркового слоя (гидрокортизон, альдостерон, кортикостерон, ДОК) этот факт получил окончательное подтверждение (Tait с сотрудниками, 1952; Luetcher, Johnson, 1954; Farrell, 1958, и др.).

Многие исследователи обратили внимание на то, что повышение артериального давления при введении кортикостероидов проявляется только при условии одновременного введения хлористого натрия. Это согласуется с клиническими наблюдениями, согласно которым при изъятии поваренной соли из диеты больных эссенциальной гипертонией уровень артериального давления снижается. Гипотензивное действие бессолевой диеты при гипертонической болезни и симптоматической гипертонии широко использовалось с терапевтической целью (Е. М. Тареев, 1958; М. С. Вовси и М. Я. Ратнер, 1959; М. М. Мендельсон, 1962).

Длительное время оставалось неясным, обладают ли гипертензивным действием отдельные ионы или молекула хлористого натрия в целом. В ранних стадиях изучения этого вопроса основное значение приписывали хлору, но позднее выяснилось, что обмен натрия и обмен хлора в организме совершаются независимо друг от друга (М. Л. Петрунькин, А. М. Петрунькина, 1966; Г. С. Чудновский, 1962, и др.), а сосудосуживающим эффектом обладает ион натрия.

М. М. Мендельсон, исследуя баланс натрия при различных формах нефрита, установил, что снижение артериального давления достигается только при усиленном вымывании натрия из организма, тогда как баланс хлора при этом может оставаться неизмененным.

При почечной форме гипертонической болезни задержка натрия в организме обнаруживается с постоянной закономерностью. Убедительным доказательством задержки натрия в организме явилось исследование Tobian и Binion, в результате которого было установ-

лено повышенное содержание этого электролита в сосудистых стенках, в том числе в стенках почечных артерий. Известно, что изменения содержания электролитов в стенке сосудов повышают активность основного мышечного субстрата — актомиозина, что приводит к спазму сосудов (М. М. Мендельсон).

Естественна попытка связать изменение функционального состояния коры надпочечников и задержку натрия в организме с повышением сосудистого тонуса.

Прежде всего на существование такой связи указывают экспериментальные исследования Gross с сотрудниками, согласно которым введение альдостерона сопровождается развитием гипертонии.

Е. Н. Герасимова находила у больных нефритом, сопровождавшимся гипертонией, повышенное выведение альдостерона с мочой, но без сопутствующей задержки натрия в первые дни гипертонии. Ф. М. Палеева предполагает, что накопление альдостерона без задержки натрия в начальном периоде гипертонии исключает его роль в качестве пускового механизма повышения артериального давления. Автор думает, что альдостерон включается вторично под действием системы ренин — ангиотензин. Выше уже указывалось на существование механизмов «обратной связи» в регуляции секреции альдостерона: повышение концентрации ренина сопровождается гиперсекрецией альдостерона.

Едва ли патогенез почечной гипертонии при болезнях почек может быть сведен только к расстройствам обмена электролитов или только к гуморальным механизмам, обеспечивающим секрецию кортикостероидов. Правильнее, по-видимому, объединить эти точки зрения: гипертензивное влияние гормональных факторов осуществляется при условии нарушения содержания натрия и калия в сосудистых стенках под влиянием неврогенных факторов, альдостерона и почечной дисфункции. Изменения нормальной химической структуры сосудов несомненно повышают их восприимчивость к действию различных сосудосуживающих агентов.

Ограничение солей натрия в диете ребенка с диффузным гломерулонефритом и гипертонией, так же как и при наличии отечного синдрома, является одним из важнейших элементов комплексной терапии. Гипотен-

зивный эффект сульфаниламидных диуретиков (диакарб, гипотиазид, циклотиазид) также во многом определяется выведением значительных количеств натрия из организма (Г. И. Клайшевич, 1961; Rissel, 1959, и др.).

Применение кортикостероидных препаратов в комплексном лечении диффузного гломерулонефрита нередко служит предпосылкой для нарастания артериального давления. В этих случаях, по М. С. Игнатовой, для борьбы с гипертензией могут быть с успехом применены алкалоиды группы раувольфии — резерпин, серпазил и т. д.

Производные ксантина — эуфиллин (аминофиллин), обладающие, как известно, диуретическим эффектом, в то же время тормозят реабсорбцию солей и могут быть использованы при лечении артериальной гипертонии при заболеваниях почек.

При лечении гипертензионного синдрома в последние годы находит применение новый препарат — апрессин, усиливающий почечный кровоток и снижающий систолическое и диастолическое давление. И хотя М. Д. Машковский в числе противопоказаний указывает хронические заболевания почек, это, по-видимому, относится к патологии взрослых. Так, А. А. Валентинович наблюдала хороший эффект от применения апрессина при гипертензионном синдроме на почве диффузного гломерулонефрита у детей.

В связи с тем что почечной недостаточности нередко сопутствует гипермагниемия (М. В. Чудновская), от применения сернокислой магнезии как гипотензивного средства при почечных заболеваниях следует воздерживаться.

е) Проницаемость гломерулярных мембран при нефропатиях у детей

Исследование проницаемости гломерулярных мембран для относительно крупных молекул имеет определенное диагностическое значение. Возможность такого исследования стала реальной после разработки ван Слайком и его сотрудниками методов определения клубочкового очищения (клиренса) различных веществ. Эти методы позволяют с известной степенью точности опре-

делить состояние фильтрационной функции почек. Наиболее приемлемыми для этой цели оказались такие вещества, как инулин, тиосульфат натрия, экзогенный и эндогенный креатинин. Однако клиренс этих веществ, удовлетворительно отражающий величину клубочковой фильтрации, не позволяет оценить состояние гломерулярной проницаемости, так как диаметр их молекул во много раз меньше диаметра пор в мембранах клубочка. При развитии воспалительного процесса отек мембран и пролиферация эндотелия капилляров ведут к уменьшению диаметра пор и в известной степени сокращают величину фильтрующей поверхности, однако не вызывают существенного нарушения свободного перехода этих молекул в ультрафильтрат. Поэтому приходится согласиться с мнением Herold, который считает, что для изучения проницаемости почечных мембран необходимо использовать крупномолекулярные вещества, подобные белкам; при этом они не должны подвергаться химическому расщеплению в организме, реабсорбции или секреции канальцами почек.

Появление больших количеств белка в моче не всегда может указывать на расстройство проницаемости: не располагая специальными методами, чрезвычайно трудно объяснить происхождение протеинурии. Известно, что частичная фильтрация белковых молекул с молекулярным весом порядка 60 000 происходит и в норме; в ультрафильтрате проксимального канальца содержится около 40 мг% белка. Значительная часть его реабсорбируется так, что с мочой выводятся лишь ничтожные количества (у детей — 25—30 мг в сутки), не улавливаемые обычными методами определения белка в моче (Homolka). Достаточно незначительного уменьшения процессов реабсорбции белка, чтобы он появился в моче уже в ощутимых количествах. Следовательно, появление белка в моче может быть связано не только с повышением проницаемости клубочков, но и с понижением процессов канальцевой реабсорбции. О поражении гломерул и значительном повышении проницаемости при диффузном гломерулонефрите с нефротическим синдромом свидетельствует появление в моче крупных белковых молекул, относящихся к β- и γ-глобулинам (В. И. Вербицкий, 1964), молекулярный вес которых превышает 500 000. Таким образом, протеинограмма мо-

чи до известной степени указывает на расстройство проницаемости, однако более точные данные могут быть получены при исследовании клиренса эндогенных крупномолекулярных соединений.

Вполне приемлемым для этой цели оказался синтетический лечебный препарат — поливинилпирролидон (неокомпенсан, перистон). Препарат уже давно применяется как синтетический заменитель плазмы, так как его растворы характеризуются довольно высоким коллоидно-осмотическим давлением. Кроме того, доказано, что поливинилпирролидон (ПВП) оказывает выраженное дезинтоксикационное действие: он обладает способностью адсорбировать различные краски и пигменты, бактериальные токсины (дифтерийный, столбнячный, дизентерийный), токсины ядовитых змей, медикаменты (наркотики, барбитураты), гормоны (инсулин, питуитрин) (Schubert, Weese, Sholtan и др.).

Препарат не обладает токсичностью, не подвергается ферментативному расщеплению в организме и не снижает бактерицидной активности плазмы (Hecht).

Lauber, Weeser обобщили результаты почти 1 000 000 вливаний ПВП и пришли к заключению, что препарат не вызывает побочных реакций ни во время внутривенного введения, ни после него.

Клинико-экспериментальные исследования показали, что ПВП, молекулярный вес которого не превышает 30 000, быстро выводится из организма, главным образом путем фильтрации в почечных клубочках, и не подвергается канальцевой секреции или реабсорбции. Это послужило основанием для использования ПВП в диагностических целях как вещества, выведение которого зависит от состояния проницаемости клубочков.

Изучая гломерулярную проницаемость в эксперименте, Hecht нашел, что величина фильтрации ПВП составляет 70% клиренса по экзогенному креатинину. Совместно с Sholtan он установил, что у здоровых взрослых клиренс ПВП в 2 раза ниже клиренса инулина. На основании изучения гломерулярной проницаемости в клинике, Schubert с соавторами отметили, что клиренс ПВП у взрослых широко варьирует и составляет 0,38—0,9 инулинового. При почечной патологии этот показатель снижается и тем больше, чем тяжелее почечная недостаточность.

Применяя ПВП с различным молекулярным весом, а затем разделяя выделенное с мочой вещество по фракциям, Schubert и Hecht наблюдали уменьшение выделения общего количества ПВП в соответствии со снижением гломерулярной фильтрации и уменьшением фильтрующей поверхности. В этих случаях была отмечена относительно увеличенная экскреция высокомолекулярного коллоида, что свидетельствовало о повышенной проницаемости гломерул.

Нами (Е. М. Грановская, Ю. Е. Вельтищев и И. И. Вельтищева) были проведены исследования клиренса ПВП в сопоставлении с клиренсом эндогенного креатинина у 36 детей, в том числе у 8 детей с пиелонефритом. Среди больных диффузным гломерулонефритом у 14 была гематурическая форма, у 10 — нефротическая и у 4 — смешанная. 6% раствор ПВП (перистон N) вводили внутривенно одновременно из расчета 0,05—0,1 г сухого вещества на 1 кг веса ребенка. Содержание ПВП в крови определяли на 30—60—90-й минуте после введения. На 65-й и 95-й минуте брали мочу для исследования. Содержание ПВП в крови в миллиграмм-процентах наносили на полулогарифмическую сетку, что позволяло производить интерполяцию точно к середине каждого периода сбора мочи.

При исследовании детей контрольной группы, получавших перистон N по показаниям, но не страдавших заболеваниями почек, было установлено, что клиренс ПВП составил 38,8±6,2 мл/мин, клиренс эндогенного креатинина — 95,3±12,1 мл/мин. Соотношение обоих показателей было равно 0,4 с колебаниями от 0,32 до 0,5.

На изучаемые показатели у детей с диффузным гломерулонефритом оказывали влияние по крайней мере два фактора: острота патологического процесса и степень почечной недостаточности.

При остром течении гломерулонефрита клиренс ПВП снижался в среднем до 11,1 мл/мин при соответствующем показателе для эндогенного креатинина 60 мл/мин.

При латентном течении эти показатели составили 24,2 мл/мин (перистон N) и 86,1 мл/мин (креатинин).

При затяжном и волнообразном течении болезни, наиболее типичном для нефротической формы, коэф-

фициенты очищения не отличались от соответствующих показателей у детей контрольной группы, при условии если почечная недостаточность у них была компенсирована. При наличии азотемии оба показателя были снижены (клиренс эндогенного креатинина около

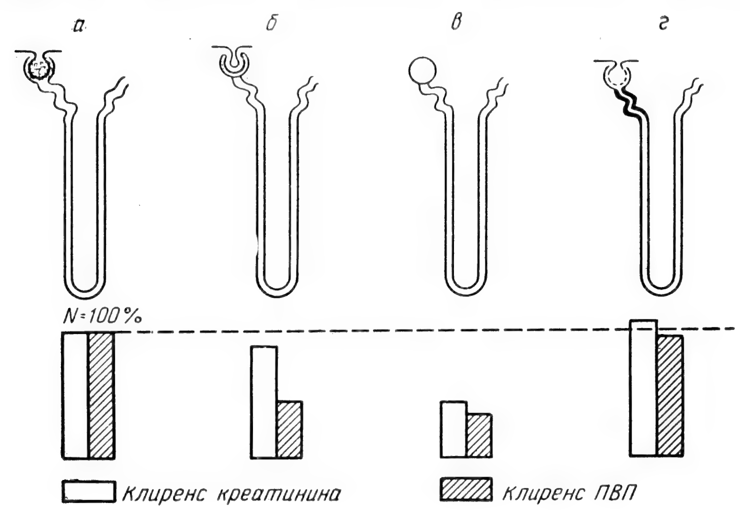


Рис. 9. Возможные изменения структуры клубочков, выявляемые при одновременном исследовании показателей клубочкового очищения креатинина и поливинилпирролидона.

а — норма. Оба показателя приравнены к 100%; *б* — снижение проницаемости. Более резкое снижение клиренса поливинилпирролидона; *в* — уменьшение фильтрующей поверхности. Снижены оба показателя; *г* — повышение проницаемости гломерул при нефротическом синдроме.

60 мл/мин, клиренс перистона N 12,5 мл/мин). Аналогичные данные получены у детей с хроническим пиелонефритом с явлениями вторично сморщенной почки.

На рис. 9 схематически представлены изменения в структуре клубочков, выявляемые при одновременном исследовании показателей клубочкового очищения креатинина и крупномолекулярных соединений (условно оба показателя у здоровых детей приравнены к 100%).

В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больная М., 6 лет, поступила в клинику для уточнения диагноза 19 декабря 1962 г. В январе 1960 г. после перенесенного катара верхних дыхательных путей были впервые обнаружены изменения в моче (единичные эритроциты, лейкоциты, белок), которые держались до момента поступления в клинику. Состояние и самочувствие оставались хорошими, ребенок находился дома под наблюдением врача.

При поступлении артериальное давление 100/60 мм рт. ст. Со стороны внутренних органов изменений не найдено. Анализ крови: Hb 65 ед., эр. 4 200 000, л. 6500, с. 60%, п. 3%, э. 1%, лимф. 30%, мон. 6%; РОЭ 11 мм в час. Остаточный азот 26 мг%, общий белок 7%, холестерин 160 мг%. Альбумины 62%, глобулины: α 3,7%, α_2 13,4%, β 8,7%, γ 12,2%. Выделение белка с мочой не превышало 100 мг в сутки, эритроцитурия была не выше 5 000 000, лейкоцитурия доходила до 320 000, цилиндрурия — 56 000 в сутки. Колебания удельного веса мочи в пробе Зимницкого от 1005 до 1028. При рентгено-урологическом исследовании анатомических изменений не выявлено. Клиренс эндогенного креатинина 86,2 мл/мин, ПВП 21,2 мл/мин. На основании пробы Каковского (гематурия, цилиндрурия, протеинурия в суточной моче) и снижения клиренса ПВП поставлен диагноз: диффузный нефрит, гематурическая форма, атипичное стертое течение с мочевой микросимптоматикой.

Анализируя полученные данные в целом, необходимо отметить, что изменения показателя клубочкового очищения ПВП позволяли подтвердить наличие почечных заболеваний не только в тех случаях, когда клиническая симптоматика была достаточно ясной, но и тогда, когда имелись неопределенные микросимптомы и все другие пробы функционального исследования почек (проба Зимницкого, клиренс эндогенного креатинина, уровень остаточного азота в сыворотке крови) не выявляли существенных отклонений от нормы. Вполне понятно, что клиренс высокомолекулярных соединений, представляя несомненный интерес для экспериментальной и клинической нефрологии, требует дальнейшего изучения и усовершенствования. Без точного учета молекулярного веса введенных соединений мы можем лишь в общих чертах рассматривать их клиренс как бесспорный показатель почечной проницаемости. Действительно, снижение клиренса, например ПВП с молекулярным весом 12 000—30 000, может быть обусловлено как уменьшением диаметра пор в мембранах клубочка, так и полным выключением части клубочков из процессов фильтрации. Этим можно объяснить то обстоятельство, что клиренс ПВП и эндогенного креатинина у наблюдавшихся нами больных не всегда изме-

нялся параллельно. Выраженное снижение клиренса ПВП при умеренном изменении фильтрации по эндогенному креатинину является прямым указанием на уменьшение проницаемости мембран, тогда как значительное снижение обоих показателей свидетельствует об уменьшении фильтрующей поверхности. Еще более перспективно в этом отношении изучение фильтрации спектра *высокомолекулярных соединений* с заведомо известным молекулярным весом и диаметром отдельных молекул.

Глава VI

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВООБРАЩЕНИЯ В АКТИВНОЙ ФАЗЕ РЕВМАТИЗМА

1. Патогенез отечного синдрома

Проблема ревматизма в течение многих лет занимает одно из ведущих мест среди исследований, проводимых в детских клиниках (А. А. Кисель, Г. Н. Сперанский, О. Д. Соколова-Пономарева, А. Б. Воловик, З. И. Эдельман, П. А. Пономарева, Р. Л. Гамбург и др.). Однако многие принципиальные вопросы остаются нерешенными. Внимание физиологов, клиницистов и патологов по-прежнему привлекает патогенез отечного синдрома при недостаточности кровообращения, когда первостепенное значение имеют нарушения водно-минерального обмена и расстройства его нейро-эндокринной регуляции.

Изучению водно-солевого обмена при ревматизме посвящено много исследований как в отечественной, так и в зарубежной литературе, причем большинство этих исследований проводилось преимущественно у взрослых больных. В то же время течение ревматизма у детей отличается рядом особенностей, к которым относятся высокая частота поражений сердечно-сосудистой системы, склонность к рецидивированию, преобладание экссудативного компонента, определяющего остроту и тяжесть заболевания.

Важнейшие симптомы сердечной недостаточности связаны с задержкой и ненормальным распределением воды и электролитов в организме. Выражением этого процесса является быстрое нарастание веса тела при развитии отеков и падение его после своевременного проведения комплексной терапии.

Наличие недостаточности кровообращения у детей, по мнению большинства авторов, почти всегда указывает на активное течение ревматического процесса (О. Д. Соколова-Пономарева, А. Б. Воловик, О. Г. Соломатина). В то же время острота течения заболевания в активной фазе зависит от степени выраженности неспецифического, преимущественно экссудативного, компонента воспалительной реакции. Одновременно со снижением активности ревматического процесса отмечается уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности. По данным А. Б. Воловик, острота ревматического процесса тем больше, чем моложе ребенок. М. Г. Багдатьян, изучавшая водно-солевой обмен у больных ревматизмом, отметила зависимость задержки воды в организме от фазы заболевания и от возраста больного: у детей склонность к задержке воды оказывается гораздо больше, чем у взрослых.

Совсем недавно причиной образования отеков у больных с недостаточностью кровообращения считались только гемодинамические расстройства. Starling (1896), Schade (1927), связывавшие патогенез отеков с так называемой ретроградной недостаточностью (backward failure), объясняли задержку воды и солей у больных ревматизмом, венозной гипертонией. Эта теория подтверждалась тем, что в условиях венозного застоя наряду с повышеним гидростатического давления создаются дополнительные условия, способствующие выходу жидкости из сосудистого русла,— уменьшение минутного объема, замедление скорости кровотока, повышение проницаемости капилляров, гипоксия тканей, нарушение экскреторной функции почек и изменение физико-химических свойств основного вещества соединительной ткани. Теория равновесия Старлинга имела большое значение для развития учения о патогенезе отеков, однако она не позволила вскрыть всех закономерностей, обусловливающих нарушение водно-солевого обмена.

Дальнейшие исследования позволили внести существенные поправки в существовавшее представление: оказалось, что задержка воды и электролитов при нарушениях кровообращения является не следствием, а скорее основной причиной дальнейших расстройств гемодинамики (Д. Г. Ойстрах, 1935; С. Д. Рейзельман, 1938).

В эксперименте на животных было показано, что при нарастании отеков задержка воды в организме может достигать 3 л, не сопровождаясь изменениями венозного давления (Barger, Goldman, Basset).

Существенным вкладом в учение о патогенезе отеков следует считать теорию асистолической недостаточности Warren и Stead (1947), согласно которой задержка воды и солей в организме связана с нарушением выделительной функции почек и уменьшением минутного объема крови (forward failure). Дальнейшие исследования подтвердили существование несомненной связи между задержкой натрия и воды в организме и изменением функционального состояния почек. Как выяснилось, это изменение в начальных стадиях нарушения кровообращения сводится к резкому повышению реабсорбции натрия в почечных канальцах при неизмененной величине клубочковой почечной фильтрации (М. Д. Когут, 1961; Friedberg, 1957; Hegglin, 1959) и лишь по мере нарастания тяжести гемодинамических расстройств имеет место снижение фильтрационной функции почек (С. М. Бендерская, 1941; А. К. Мерзон, 1956, и др.).

В настоящее время увеличенную реабсорбцию натрия в почечных канальцах во всех стадиях развития нарушения кровообращения рассматривают как следствие избыточной продукции альдостерона корой надпочечников (Р. Г. Межебовский, 1959; Friedberg, 1957; Davis, 1960; Elkinton, Danowski, 1955, и др.). Это подтверждается многочисленными клиническими и экспериментальными наблюдениями, согласно которым существует отчетливая обратная зависимость между задержкой натрия и выведением альдостерона с мочой. Это дало основание приписывать альдостерону главную, если не решающую, роль в возникновении отеков, а задержку натрия в организме считать первичным процессом, обусловленным расстройством нейро-эндокринной регуляции гомеостазиса.

Последующие наблюдения показали, что степень нарастания отеков у сердечных больных не всегда пропорциональна количеству выделяемого альдостерона, и это в свою очередь послужило основанием считать гиперсекрецию альдостерона не основной причиной задержки солей, а необходимым условием для развития отека (Hegglin). Правда, Wolf и сотрудники (1958) показали,

что чувствительность почечных канальцев к действию альдостерона при болезни почек повышена, поэтому даже незначительная гиперсекреция альдостерона может вызвать максимальную реабсорбцию натрия. Подтверждением значительной роли альдостерона в генезе задержки жидкости может служить и то обстоятельство, что при назначении больным с отечным синдромом антагонистов альдостерона натриурез резко увеличивается (А. Л. Мясников, Е. Н. Герасимова, 1962). С другой стороны, хорошо известно, что для синдрома Конна, или первичного альдостеронизма, отеки не характерны.

Вопрос о причинах, порождающих гиперсекрецию альдостерона у больных с нарушением кровообращения, еще окончательно не выяснен, однако есть основания предполагать, что фактором, включающим нейро-эндокринный механизм задержки натрия и воды, является артериальная гиповолемия (Г. Ф. Ланг, 1938; Davis с сотрудниками, 1957).

Таким образом, в свете современных представлений, механизм задержки жидкости у больных с нарушениями кровообращения можно представить следующим образом: всякое изменение объема жидких сред в организме фиксируется многочисленными рецепторами, посредством которых регулируется секреция минералокортикоидов. Усиленное образование альдостерона ведет к задержке натрия и повышению осмотического давления во внеклеточной жидкости, что в свою очередь через раздражение осмо- и хеморецепторов стимулирует нейросекрецию антидиуретического гормона. Однако продукция альдостерона по мере нарастания гемодинамических расстройств не прекращается и антидиуретическая активность плазмы крови продолжает оставаться высокой (Friedberg, 1957; Brücke, 1960).

Исследования Grodberger (1957) до некоторой степени позволяют вскрыть причины такого положения: возможным стимулом для секреции альдостерона может быть первичное повреждение миокарда. Не исключена вероятность того, что обменные сдвиги и в первую очередь нарушение ионного распределения в самом миокарде приводят в действие всю систему регуляции водно-солевого обмена (Н. Н. Савицкий).

В последнее время теория асистолической недостаточности и артериальной гиповолемии как причины гипер-

секреции альдостерона у больных ревматизмом была существенно дополнена. Как показали исследования В. В. Петровского (1956), И. А. Ойвина (1959, 1961), увеличение давления в верхней полой вене вызывает мощный прессорный рефлекс, в результате чего наступает сужение лимфатических сосудов и затруднение оттока лимфы из тканей. По мнению И. А. Ойвина, такой прессорный рефлекс может возникать у больных при повышении венозного давления, что в свою очередь способствует распространению отека. Если принять во внимание, что повышение проницаемости капилляров при нарастании венозного давления способствует развитию капиллярной гиповолемии и нарушению механизма Старлинга, то, по-видимому, следует признать, что теории ретроградной и асистолической недостаточности (backward and forward failure) не противостоят, а дополняют друг друга. Состояние вторичного альдостеронизма при недостаточности кровообращения связано не с изолированной венозной гипертонией или артериальной гиповолемией, а с перераспределением крови в артериальном и венозном русле.

2. Изменения объема внеклеточной жидкости (ЭЦЖ)

Исследуя изменения в балансе воды и электролитов у больных ревматизмом, Miller (1951) отметил, что при ликвидации отеков потеря воды с мочой превышала одновременную экскрецию натрия. Аналогичные данные были получены Squaires, Aikawa, Fitz, которые проводили исследования с помощью радиоактивных изотопов натрия и калия. На основании этих данных авторы высказали предположение, что избыток жидкости при отеках сердечного происхождения локализуется преимущественно внутри клеток. Однако, как справедливо отмечает Friedberg, сам факт накопления жидкости в подкожной клетчатке и особенно в серозных полостях свидетельствует о внеклеточном расположении избытка жидкости при отеках.

По мнению Farber, Soberman (1956), избыточное выведение воды в период схождения отеков скорее объясняется дегидратацией клеток, содержащих нормальные количества воды. Авторы считают, что при сердечной недостаточности развитие отеков связано с накоплением

жидкости исключительно во внеклеточном пространстве, тогда как объем внутриклеточной жидкости может быть даже уменьшенным. Такого же мнения придерживаются Mocotoff (1952) и многие другие авторы.

Вопросу о содержании и распределении воды в организме больных с сердечной недостаточностью посвящены немногочисленные работы. Mocotoff, Ross, Leiter (1952) у 3 взрослых, используя метод разведения инулина, находили увеличение объема экстрацеллюлярной жидкости (ЭЦЖ) до 24,5, 27,8 и 36,6% веса тела при норме для взрослых 14%. Аналогичные данные были получены Schwartz (1949): у 5 взрослых больных объем ЭЦЖ по инулину составлял 18—39,4% веса тела.

Несомненный интерес представляет сообщение Walser с сотрудниками (1956). Исследуя объем ЭЦЖ по радиосульфату у больных с недостаточностью кровообращения, они обнаружили его увеличение в среднем на 5 л, несмотря на отсутствие у этих больных видимых отеков. Это послужило основанием считать увеличение объема внеклеточной жидкости в организме ранним и наиболее характерным проявлением сердечной недостаточности. По мнению Friedberg, видимые отеки появляются при увеличении объема ЭЦЖ по крайней мере в 2 раза.

В последнее время было показано, что при хронической сердечной недостаточности, сопровождающейся отеками, имеет место не только внеклеточная, но и внутриклеточная задержка жидкости (Ricker, 1957; Ricker, Bubnoff, 1958; Jahrmärker, 1961, и др.).

В тесной связи с увеличением объема ЭЦЖ находится увеличение ее составной части — плазмы (Schreiber, 1954). Однако увеличение объема плазмы не пропорционально увеличению интерстициальной жидкости: объем плазмы поддерживается на более постоянном уровне.

В ревматологической клинике кафедры педиатрии ЦИУ мы провели исследования объема внеклеточной жидкости методом разведения тиосульфата натрия у 44 детей, больных ревматизмом, в возрасте от 5 до 14 лет. Использование тиосульфата натрия обосновывалось следующими соображениями:

1. Это вещество практически лишено токсического влияния на организм и в отличие от инулина не вызывает побочных реакций при внутривенном введении ре-

бенку. Более того, в литературе неоднократно подчеркивались десенсибилизирующие свойства этого соединения (Я. А. Хавкина).

2. Объем распределения тиосульфата натрия удовлетворительно отражает состояние внеклеточной жидкости (Friss-Hansen, 1954).

3. Йодометрический метод определения тиосульфата натрия в сыворотке крови обеспечивает высокую точность получаемых результатов.

Как уже отмечалось выше, общим недостатком методов разведения является практическая невозможность определить их истинную концентрацию к моменту равномерного распределения введенных веществ, так как тотчас после инъекции эти вещества выводятся почками или подвергаются частичному разрушению в организме. Исходя из этого, наиболее точные данные можно, по-видимому, получить при использовании метода графической экстраполяции с определением концентрации введенного вещества при теоретическом нуле времени, другими словами, вычислить концентрацию вещества в крови при гипотетическом условии его моментального и равномерного распределения в исследуемой среде. Теоретическая возможность использования метода графической экстраполяции обосновывается тем, что выведение из организма чужеродных веществ (в том числе лекарственных препаратов) и их разрушение пропорциональны логарифму их концентрации в крови (Newman, 1946; Cardozo, Edelman, 1951). Для построения кривой выведения необходимо после внутривенного введения вещества провести серию анализов крови через равные промежутки времени. Полученные данные в миллиграмм-процентах откладывают на полулогарифмической сетке, причем в соответствии с экспоненциальным законом с определенного момента падение концентрации вещества в крови будет представлять прямую линию. Графическое продолжение этой линии до пересечения с осью ординат позволяет получить концентрацию при «нуле времени». За «нуль времени» принимают момент окончания внутривенного введения. Зная общее количество введенного вещества в граммах и концентрацию вещества при «нуле времени», выраженную в граммах на 1 л, можно вычислить объем распределения данного вещества в литрах. Мы вводили 10% раствор тиосульфата натрия внутривен-

но из расчета 1—1,5 мл на 1 кг веса ребенка со скоростью не более 10 мл в минуту. До введения тиосульфата из вены забирали кровь для определения в ней редуцирующих веществ, чтобы исключить их влияние на результаты йодометрии. Время окончания введения тщательно регистрировали и в дальнейшем принимали за «нуль времени». В течение часа с интервалом в 10 минут брали 5—6 раз кровь из пальца в количестве не более 0,3 мл. Для осуществления всего анализа обычно достаточно 1—2 уколов иглой Франка при условии постоянного согревания кисти руки ребенка.

Проведенные исследования показали, что измерение объема внеклеточной жидкости позволяет судить о степени задержки жидкости у больных с нарушениями кровообращения. У детей, больных равматизмом и не страдающих нарушениями кровообращения, заметной задержки жидкости в организме не выявляется.

Нарастание тяжести гемодинамических расстройств сопровождается задержкой жидкости во внеклеточном пространстве, причем физиологические возрастные различия в объеме ЭЦЖ при этом сглаживаются.

Еще до появления видимых отеков отмечается задержка жидкости, эквивалентная 5—7% веса тела.

При нарушениях кровообращения I степени объем ЭЦЖ достигал 233—257 мл/кг, или 23,3—25,7% веса тела. Напомним, что у здоровых детей подобные величины ЭЦЖ встречаются лишь в возрасте 1—2 лет. Следовательно, даже при легких степенях нарушения кровообращения изменение объема ЭЦЖ выходит далеко за рамки физиологических колебаний.

При нарушениях кровообращения IIа степени отмечается более значительное увеличение объема внеклеточной жидкости — до 250—273 мл/кг, или до 25—27,3% веса тела. При нарушениях кровообращения IIб — III степени объем ЭЦЖ достигает 290—305 мл/кг, или 29—30,5% веса тела.

Наибольшая задержка жидкости (до 34% веса тела) отмечена у детей с тяжелым непрерывно-рецидивирующим течением ревматического процесса при нестихающей активности и значительной выраженности экссудативного компонента. При исчезновении отеков отмечается тенденция к нормализации объема ЭЦЖ, однако у больных с хроническим нарушением кровообращения он практи-

чески никогда не нормализуется, оставаясь увеличенным на 5—8% по отношению к весу тела.

Для иллюстрации вышеизложенного приводим следующее наблюдение.

Тома М., 13 лет, поступила в клинику 29 сентября 1961 г. с диагнозом: ревматизм III, активная фаза, эндомиокардит на фоне недостаточности митрального клапана и стенозирования левого предсердно-желудочкового отверстия, анасарка, асцит, Н IIа-б, непрерывно-рецидивирующее течение. Девочка родилась от первой беременности, до 7 лет развивалась нормально. В возрасте $3^1/_2$ лет перенесла коклюш. С 7-летнего возраста часто болела ангинами (до 5—6 раз в год). В 1958—1959 гг. перенесла две атаки ревматизма, вследствие которых сформировалась недостаточность митрального клапана.

13 сентября, через неделю после перенесенного гриппа, у девочки появились отеки ног и крестцовой области. Несмотря на ухудшение состояния, родители не давали согласия на госпитализацию, и только 29 сентября девочка была направлена в клинику.

При поступлении состояние тяжелое: выраженная общая интоксикация, одышка, бледность кожных покровов, акроцианоз, отеки на ногах и в области поясницы, асцит. Выраженная пульсация шейных сосудов, границы сердца расширены во всех направлениях: левая — по средней подмышечной линии, верхняя — по II ребру, правая — по парастернальной линии. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, проводящийся в межлопаточную и подмышечную области, диастолический шум над верхушкой, акцент второго тона над легочной артерией. Отмечалось увеличение печени, край которой выступал на 3 см из-под реберной дуги.

Под влиянием комплексного лечения (пирамидон, преднизолон, комбинация сердечных и диуретических препаратов, антибиотики) состояние ребенка быстро улучшалось: через неделю с момента поступления улучшился аппетит, исчезли проявления токсикоза, ликвидировались асцит и отеки. В дальнейшем состояние девочки продолжало неуклонно улучшаться, размеры сердца значительно уменьшились. Тоны сердца стали яснее, хотя на верхушке и в 5-й точке прослушивались систолический и диастолический шумы, край печени выступал на 0,5—1 см из-под реберной дуги. Через 3 месяца при полном стихании активности ревматического процесса девочка была выписана из клиники.

Лабораторные и биохимические исследования в первые дни после поступления: дифениламиновая реакция 0,229, формоловая и кадмиевая пробы положительные. ФРОЭ 5—9—14—17 мм. Содержание белка в сыворотке крови 7,2 г%, альбумины 42%, глобулины: α_2 7,75%, β 18,4%, γ 31,5%. Натрий 148 м-экв/л, калий 4,7 м-экв/л, хлор 107 м-экв/л. Объем ЭЦЖ по тиосульфату натрия 30 сентября 280 мл/кг веса, или 28% веса тела.

При стихании активности в момент ликвидации отеков дифениламиновая реакция 0,182, формоловая проба отрицательная, ФРОЭ 7—16—24—28 мм. В сыворотке крови белок 7,85 г%, альбумины 55%, глобулины: α_1 4,7%, α_2 9,4%, β 9,9%, γ 21%. Натрий 143 м-экв/л, калий 4,2 м-экв/л, хлор 100 м-экв/л. Объем ЭЦЖ 25% веса тела.

Заключение: увеличение объема ЭЦЖ при поступлении было выражено отчетливо, повторное исследование было проведено при неполном стихании активности ревматического процесса, когда еще имелись нарушения кровообращения I степени. Объем ЭЦЖ снизился с 280 до 250 мл/кг, тогда как средний объем ЭЦЖ у здорового ребенка соответствующего возраста составляет 174 мл/кг.

Исследование объема ЭЦЖ при нарушениях кровообращения позволяет объективно оценивать не только степень задержки воды, но и величину задержки соли (хлористого натрия) во внеклеточном пространстве.

3. Зависимость между содержанием натрия в сыворотке крови и объемом внеклеточной жидкости

Многие клинические проявления недостаточности кровообращения и прежде всего отечный синдром связаны с задержкой и ненормальным распределением воды. Некоторые авторы (Miller, 1951; Lenzi, 1959) до настоящего времени усматривают в первичной задержке воды главную причину развития недостаточности кровообращения. Однако это мнение едва ли оправдано, так как хорошо известно, что свободная солевая диета при сердечной недостаточности способствует нарастанию отеков даже при ограничении приема жидкости и, наоборот, одновременное ограничение натрия оказывает благоприятный эффект. Значение хлористого натрия для задержки воды было показано в ряде исследований. А. А. Тиванов, изучивший влияние нагрузки поваренной солью на больных с сердечно-сосудистой недостаточностью, отметил задержку введенной соли с последующей задержкой жидкости. По данным Mertz (1961), внутривенное введение гипертонического раствора хлористого натрия влечет за собой увеличение объема внеклеточной жидкости. По Friedberg, у здоровых людей после внутривенной инъекции 5% раствора хлористого натрия в течение 3 часов выводилось 20% натрия и в последующие 20 часов — 60%; у больных с сердечной недостаточностью в эти сроки выводилось соответственно 2,5 и 8% натрия.

Казалось бы, нарушения экскреции натрия должны вести к закономерному повышению его содержания во внеклеточной жидкости, однако результаты определения

уровня натрия в сыворотке крови оказываются весьма противоречивыми.

Большинство авторов сообщает о гипонатриемии у больных с нарушениями кровообращения (С. Д. Рейзельман, 1938; Л. Г. Васильева, 1959; Laragh, 1954; Cort с сотрудниками, 1954, и др.).

Е. Фу Лай (1960), Г. С. Чудновский (1962) отметили, что по мере нарастания тяжести нарушений кровообращения гипонатриемия становится более выраженной.

Braveman, Dexter (1957) не нашли существенных изменений в содержании электролитов при развитии отеков, В. Х. Василенко (1940), Г. С. Атаманов (1960), Iseri с сотрудниками (1952) обнаружили отчетливое повышение содержания натрия в сыворотке крови у больных с нарушениями кровообращения. Newman (1954), отмечая, что, несмотря на задержку натрия, сыворотка крови при сердечной недостаточности становится гипотоничной, объясняет это явление задержкой воды и перераспределением важнейших электролитов между клетками и внеклеточной жидкостью. Из этих данных можно сделать единственное заключение, а именно: концентрация натрия в сыворотке крови не отражает изменений абсолютного содержания натрия в организме. Наиболее отчетливое представление об обмене натрия у больных с нарушениями кровообращения дают исследования, проводимые с использованием радиоактивных изотопов (Na^{22} и Na^{24}).

По данным Werner с сотрудниками, а также Aikawa и Fitz, несмотря на низкий уровень натрия в сыворотке крови больных, содержание обменоспособного натрия в их организме оказалось увеличенным до 56,7—65,3 м-экв/кг по сравнению с 40 м-экв/кг у здоровых. По мнению Farber, Soberman (1956), при недостаточности кровообращения отмечается непропорционально высокая задержка натрия по сравнению с задержкой воды. Этот факт объясняется тем, что часть задержавшегося натрия проникает в клетки (Ricker, 1961). Mocotoff с сотрудниками (1952) при биопсии скелетных мышц находили увеличение внутриклеточного натрия до 21,7 м-экв. на 100 г обезжиренной массы мышц при норме 11,6 м-экв.

В ревматологической клинике кафедры педиатрии ЦИУ нами были проведены исследования содержания

натрия и калия у 80 детей в динамике заболевания. У 34 детей активный ревматический процесс не сопровождался явлениями недостаточности кровообращения, у 16 детей имелись нарушения кровообращения I степени, у 15 — нарушения II степени и у 16 детей — нарушения IIб и III степени.

Исследования были проведены с целью выяснения характера и частоты изменений в плазматической концентрации отдельных электролитов и велись с учетом длительности заболевания, активности процесса и применяемой терапии (гормональные, диуретические препараты, диета и т. д.).

В целом эти исследования привели нас к заключению, что определенные сдвиги в содержании электролитов выявляются главным образом при тяжелых степенях недостаточности кровообращения. С другой стороны, при статистической обработке достоверной разницы между соответствующими показателями у здоровых и больных детей не было обнаружено.

У больных без явных признаков нарушения кровообращения в начальном периоде заболевания среднее содержание натрия составило 148,7 м-экв/л (у детей контрольной группы — 145±2,75 м-экв/л).

С большой осторожностью можно говорить в этом случае о некоторой тенденции к гипернатриемии, вернее, о тенденции к более высокому уровню натрия, который, однако, не превышал «предельной концентрации» — 152 м-экв/л.

Такая же тенденция, выявлявшаяся не при анализе средних величин, но в отдельных данных отмечена при недостаточности кровообращения I степени. Несомненная гипернатриемия (152 м-экв/л и выше) была выявлена главным образом у детей с резко выраженными признаками активности ревматического процесса при наличии экссудативных и внесердечных проявлений заболевания.

По мере нарастания тяжести нарушения кровообращения содержание натрия снижается: у больных с недостаточностью IIа степени оно соответствует уровню здоровых детей, а при нарушении IIб и III степени выявляется уже тенденция к гипонатриемии, хотя в среднем и в этой группе содержание натрия составило 142,5±±1,38 м-экв/л. В динамике болезни у всех детей с тяже-

лыми нарушениями кровообращения было отмечено дальнейшее нарастание степени гипонатриемии, а у 7 из 15 больных с нарушениями IIб — III степени она достигала крайних значений — 123—127 м-экв/л.

Таким образом, если не принимать во внимание начальную тенденцию к гипернатриемии и выраженную гипонатриемию при тяжелых степенях недостаточности кровообращения, следует признать, что у большинства больных речь идет о задержке изотонического раствора хлористого натрия. В то же время, согласно данным литературы, гипонатриемия при недостаточности кровообращения носит парадоксальный характер: несмотря на низкое содержание натрия в крови, общее его содержание в организме значительно увеличено (Talso).

Как указывалось выше, одним из путей выявления задержки натрия является диагностическое применение радиоактивных изотопов и определение так называемого обменоспособного натрия. Однако такие исследования едва ли могут применяться в педиатрической клинике, потому что связаны с известным риском нанести ущерб здоровью растущего организма. Другая возможность состоит в определении объема внеклеточной жидкости (методами разведения инулина, тиосульфата) и содержания натрия в сыворотке крови. При этом расчетным путем (с поправкой на равновесие Доннана) можно определить общее содержание натрия во внеклеточной жидкости у больных детей.

При проведении подобных исследований, принимая во внимание различия в весе больных и здоровых детей, мы сочли целесообразным рассматривать среднее содержание натрия не в общем объеме внеклеточной жидкости, а в ее объеме, приходящемся на 1 кг веса ребенка. Результаты этих исследований представлены в табл. 31 и на диаграммах (рис. 10 и 11).

Как видно из приведенных данных, содержание натрия в объеме ЭЦЖ на 1 кг веса увеличивается по мере нарастания тяжести нарушений кровообращения. При отсутствии этих нарушений увеличение связано с тенденцией уровня натрия в ЭЦЖ к более высоким цифрам, при тяжелых степенях недостаточности, несмотря на нормальный или даже сниженный уровень натрия в сыворотке крови, его содержание в ЭЦЖ достигает колоссальных значений.

Таблица 31

Среднее содержание натрия в миллиграммах в объеме внеклеточной жидкости на 1 кг веса у здоровых детей

Возраст детей (в годах)	Объем ЭЦЖ (в мл на 1 кг веса)	Среднее содержание натрия в сыворотке крови (в м-экв/л)	Содержание натрия в объеме ЭЦЖ
5—7	213		712
8—9	209	145,5	699
10—12	196		655
13—14	174		582

Проиллюстрируем это положение на клиническом примере.

Женя Г., 8 лет, поступил в клинику 19 декабря 1961 г. с диагнозом: ревматизм, повторная атака, эндомиокардит. Ребенок родился от первой беременности, роды нормальные. В раннем детстве перенес почти все детские инфекции, часто болел ангинами. Ревматизмом болен с $4^1/_2$ лет, с тех пор ежегодно страдал обострениями ревматического процесса, по поводу чего неоднократно находился на лечении в стационаре. Последняя атака ревматизма была в марте—июне 1961 г., а в декабре вновь наступило обострение ревматического процесса. В течение последнего месяца у ребенка отмечаются одышка в покое, субфебрилитет, головные боли. При поступлении состояние средней тяжести, вял, бледен, пониженного питания, видимых отеков нет. Со стороны сердца — расширение левой границы на 1,5 см, систолический шум на верхушке сердца, проводящийся к основанию, диастолический шум на верхушке сердца и более отчетливо в области проекции аортального клапана, положительный капиллярный и фаланговый пульс, тоны Боткина. Артериальное давление 70/30 мм рт. ст. Увеличение печени на 1,5 см. Ребенок находился в отделении в течение $1^1/_2$ месяцев. В результате проведенного лечения (пирамидон, гормональная терапия, сердечные, антибиотики) состояние значительно улучшилось, ребенок стал более активным, исчезли периферические сосудистые симптомы, нормализовалась РОЭ. Выписан в удовлетворительном состоянии для продолжения лечения в условиях санатория.

Анализ крови при поступлении: эр. 4 000 000, л. 7 600, с. 51%, п. 8%, э. 1%, лимф. 38%, мон. 2%, РОЭ 55 мм в час. Белок 7,94 г%, альбумины 47,5%, глобулины: α_2 17,7%, β 11,8%, γ 23%, сулемовая проба 1,38 мм, дифениламиновая реакция 0,286. Натрий сыворотки крови 147 м-экв/л, калий 4,4 м-экв/л, ЭЦЖ 27% веса тела (6 л), хлор 100 м-экв/л. При весе ребенка 22 кг содержание натрия в объеме ЭЦЖ на 1 кг веса равно 900 мг (в норме около 699 мг). Содержание электролитов в сыворотке крови в динамике и при выписке без особенностей.

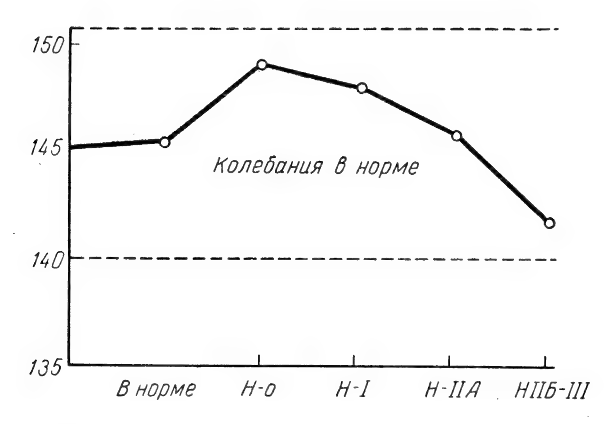


Рис. 10. Содержание натрия в сыворотке крови при различных состояниях кровообращения в активной фазе ревматизма. По оси абсцисс — степень недостаточности кровообращения, по оси ординат — содержание натрия (в миллиэквивалентах/литр).

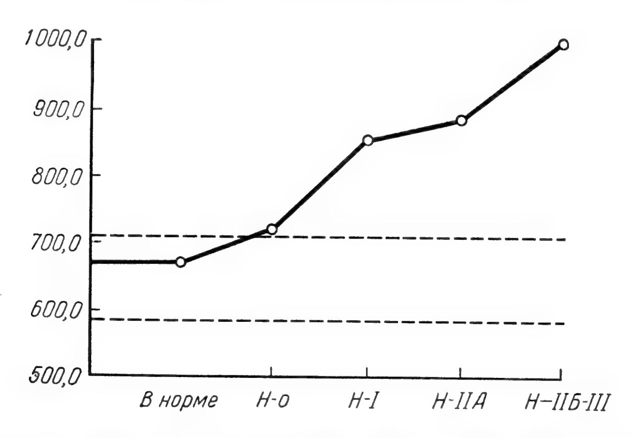


Рис. 11. Содержание натрия в объеме внеклеточной жидкости на 1 кг веса при различных состояниях кровообращения. По оси абсцисс — степень недостаточности кровообращения, по оси ординат — содержание натрия в миллиэквивалентах.

Диагноз: ревматизм, повторная атака, активная фаза, эндомиокардит на фоне недостаточности митрального и аортального клапанов, Н I степени, непрерывно-рецидивирующее течение.

У данного больного выявлено увеличение объема ЭЦЖ при нарушении кровообращения I степени и значительное увеличение содержания натрия во внеклеточной жидкости при нормальном уровне натрия в сыворотке крови.

4. О типах гипонатриемии при тяжелых нарушениях кровообращения у детей, больных ревматизмом

Гипонатриемия (гипоосмия, плазматическая гипотония) наблюдается при тяжелых проявлениях недостаточности кровообращения, причем в большинстве случаев она является результатом расстройства осморегуляции, но иногда служит выражением общего дефицита натрия в организме.

Возникновение гипонатриемии значительно ухудшает прогноз заболевания: из 7 больных, наблюдавшихся Friedberg, погибло 5, поэтому для правильного ведения комплексной терапии такие состояния должны быть своевременно распознаны и дифференцированы.

Как у взрослых, так и у детей клиническая картина нарушения кровообращения, сопровождающегося гипонатриемией, характеризуется прежде всего тяжестью общего состояния, апатией, полным отсутствием аппетита, общей слабостью. Введение диуретических средств с целью устранения отечного синдрома оказывается безрезультатным. Нередко при биохимическом исследовании крови обнаруживается азотемия; при значительном падении содержания натрия наблюдаются судороги и коллапс.

Попытки устранить гипонатриемию введением солей натрия обычно заканчиваются неудачей, так как повышение уровня натрия в сыворотке крови влечет за собой задержку дополнительных количеств жидкости, состояние больных прогрессивно ухудшается, наступает кома, летальный исход (Friedberg). При тяжелых нарушениях кровообращения такое состояние развивается медленно, постепенно. В литературе оно получило название «гипонатриемии разведения».

Наблюдения показывают, что причиной развития такого состояния является преобладание задержки воды над задержкой натрия, особенно при длительном введении диуретических препаратов и почти полном исключении натрия из диеты. По мнению Керпель-Фрониуса, причиной гипонатриемии разведения служит настройка осморецепторов на нефизиологический, низкий уровень осмотического давления, другими словами, в основе этого типа гипоосмии лежит расстройство нейро-эндокринной регуляции гомеостазиса.

В связи со значительными потерями натрия в результате повторных абдоминальных пункций брюшной полости или вследствие обильного диуреза, а также при наслоении желудочно-кишечных расстройств (понос и рвота) у некоторых больных развивается клиническая картина, сходная с описанным Schroeder «синдромом солевого истощения», при котором отмечается снижение содержания всех электролитов во внеклеточной жидкости.

Особая тяжесть клинической картины при развитии гипонатриемии истощения определяется не только глубокими расстройствами кровообращения (обычно это больные с нарушениями кровообращения IIб или III степени), но и клиническими проявлениями дефицита важнейших электролитов (гипонатриемия, гипокалиемия, метаболический ацидоз и т. д.).

Некоторые авторы выделяют еще так называемую гипонатриемию перераспределения (Ricker и др.). В ее возникновении основную роль играют два фактора: ослабление клеточного «натриевого насоса» в связи с нарушением энергетического баланса клетки и влияние минералокортикоидов, способствующих сдвигу натрия внутрь клетки. Возможно также, что этот сдвиг является выражением компенсации внутриклеточного дефицита калия и направлен против клеточного ацидоза. Так же как и гипонатриемия разведения, гипонатриемия, связанная с перераспределением электролитов, протекает в основном асимптоматично. Как показали исследования А. И. Морозова, увеличение содержания натрия в эритроцитах до 40—45 м-экв/л постоянно сопутствует гипонатриемии разведения, поэтому едва ли целесообразно выделять особую разновидность — гипонатриемию перераспределения, тем более что при обоих типах гипонатриемии наблюдаются отеки, рефрактерные к проводимой терапии, так что терапевтическая тактика при гипонатриемии разведения и перераспределения в сущности одинакова.

Основываясь на этих соображениях мы считаем целесообразным различать при недостаточности кровообращения лишь два типа гипонатриемии: 1) гипонатриемию разведения; 2) гипонатриемию как выражение истощения запасов натрия в организме. Клинико-биохимическая характеристика этих типов гипонатриемии и терапевтическая тактика суммированы в табл. 32.

Таблица 32

Клинико-биохимическая характеристика гипонатриемии у больных в активной фазе ревматизма при нарушениях кровообращения

Показатели	Норма	Гипонатриемия	
		разведения	истощения
Механизм развития гипонатриемии		Постепенное развитие преобладания задержки воды над задержкой натрия.	Связана со значительными потерями натрия при выведении больших количеств жидкости (абдоминальные пункции, чрезмерный эффект диуретиков)
Клинические особенности		Значительно выраженные отеки, неподдающиеся действию ртутных и нертутных диуретиков	Умеренные отеки, вялость, заторможенность, тенденция к артериальной гипотонии, тошнота, изредка рвота, жажда
Содержание натрия в сыворотке крови, м-экв/л	137—145	130—137	120—130
Объем внеклеточной жидкости, мл/кг веса	160—220	До 300 и выше	220—250
Содержание натрия в объеме внеклеточной жидкости, м-экв/кг веса	22—32	39—40	В пределах 30
Содержание натрия в эритроцитах, м-экв/л	14—21	Увеличено до 40	» » 25
Клиренс натрия, мл/мин	0,6 (в среднем, на бессолевой диете)	0,1—0,5	Снижен почти до 0
Содержание остаточного азота в сыворотке крови, мг%	25—40	В пределах 40	Повышено до 100
Особенности лечения	—	Введение солей натрия противопоказано. Рекомендуется ограничение жидкости, препараты калия, калиевая диета	Может быть показано внутривенное введение 2—5% раствора хлористого натрия. Диета с нормальным содержанием натрия

Среди 80 детей, находившихся под наблюдением в ревматологической клинике кафедры педиатрии ЦИУ, состояние гипонатриемии было отмечено у 11, в том числе гипонатриемия разведения установлена у 9, синдром солевого истощения — у 2 детей.

У всех детей отмечались тяжелые расстройства кровообращения IIб или III степени. Особенно тяжелая клиническая картина наблюдалась при развитии «солевого истощения».

Больной Женя Е., $4^1/_2$ лет, поступил в клинику 10 мая 1961 г. после повторного, но кратковременного лечения в местных больницах по поводу ревматизма, выявленного в 1960 г. При поступлении состояние крайне тяжелое, температура нормальная, положение в постели полусидя. Настроение подавленное. Резко бледен, видимые слизистые оболочки с цианотичным оттенком, общая пастозность тканей лица, туловища и конечностей, асцит. Отмечается пульсация шейных сосудов, сосудов эпигастральной области. Область сердца выбухает. Тоны сердца приглушены. Отчетливый систолический и диастолический шум на верхушке, акцент второго тона на легочной артерии. Систолический шум на трехстворчатом клапане. Пульс слабого наполнения, 132 удара в минуту. Артериальное давление 80/40 мм. Границы сердца: правая на 2 см от правого края грудины, верхняя на XI ребре, левая по передней подмышечной линии. Число дыханий 44 в минуту, в нижних отделах легких ослабленное. Аппетит резко снижен. Край печени ниже уровня пупка. Моча выделяется в незначительном количестве.

Содержание калия в сыворотке крови 5,4 м-экв/л, натрия 135 м-экв/л. На электрокардиограмме выраженное поражение миокарда, нарушение коронарного кровообращения. Назначен гипохлоридный стол, десенсибилизирующая терапия, гипотиазид по 25 мг в день, периодически меркузал, внутривенное введение глюкозы с корглюконом.

В последующие дни клинические симптомы нарушения кровообращения нарастали, общее состояние продолжало ухудшаться. Наблюдалась общая заторможенность, ребенок отказывался от еды, временами была рвота. Отмечалось нарастание отечного синдрома, диурез оставался отрицательным. Объем внеклеточной жидкости составлял 27,5% (6,1 л) веса тела, содержание калия в сыворотке крови 4,4 м-экв/л, натрия — 140 м-экв/л. В связи с отсутствием эффекта от применяемого лечения ребенку по жизненным показаниям проводили повторные пункции брюшной полости. Через $1^1/_2$ месяца от начала атаки ревматизма в содержании натрия во внеклеточной жидкости были найдены следующие изменения (ионограмма сыворотки крови приводится на рис. 12).

В результате лечения заметно уменьшилась выраженность отечного синдрома, однако падение содержания натрия в сыворотке крови свидетельствовало об истощении запасов обменоспособного натрия в организме. Развитие выраженной гипонатриемии с одновременным значительным уменьшением общего содержания обменоспособного натрия во внеклеточной жидкости позволяет рассматривать ее у данного ребенка как проявление солевого истощения.

Динамика содержания натрия	В начальном периоде	Через $1^1/_2$ месяца	Норма для ребенка данного возраста
Объем внеклеточной жидкости, л	6,1	4,85	4,4
Содержание натрия в сыворотке крови, м-экв/л	140	124	145
Содержание натрия во внеклеточной жидкости, м-экв. . .	855	600	640
Задержка натрия, м-экв. . . .	215	—	—

Больной Б., 11 лет, поступил на лечение 1 августа 1961 г. В возрасте 6 лет перенес первую атаку ревматизма, после чего ежегодно длительное время находился на стационарном лечении.

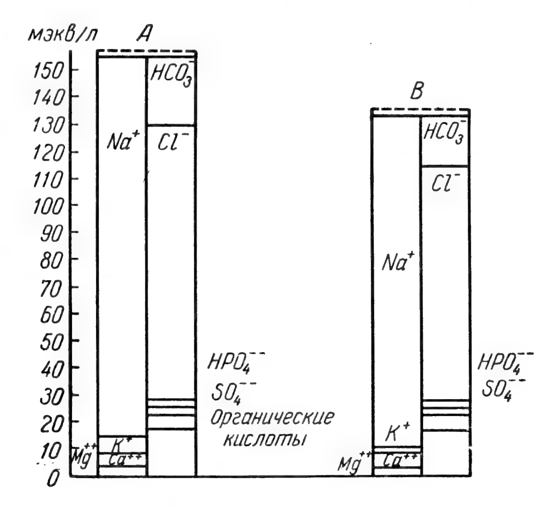


Рис. 12. Ионограмма сыворотки крови Жени Е.
А — ионограмма в норме; *В* — показатели ионограммы.

При поступлении состояние средней тяжести, температура субфебрильная, ребенок жалуется на одышку, сердцебиение, вял, бледен, пониженного питания. Границы сердца расширены во всех направлениях. На верхушке прослушивается систолический и диастолический шум, у основания мечевидного отростка систолический шум с трехстворчатого клапана. На легочной артерии акцент второго тона. Пульс 118 ударов в минуту. Артериальное давление 90/45 мм рт. ст. Печень на 2,5 см ниже края реберной дуги.

Несмотря на активное проведение комплексной терапии, состояние ребенка ухудшалось. Наряду с дальнейшим расширением границ сердца и увеличением печени появились отеки на ногах, асцит, нарастало истощение. При исследовании электролитного состава сыворотки крови установлено: содержание калия — 3,5 м-экв/л, натрия — 126 м-экв/л, хлора — 87,3 м-экв/л, общего белка — 6,61 г% при значительном увеличении фракции γ-глобулинов. Объем внеклеточной жидкости равен 26% веса тела (8,1 л) при норме 5,9 л. Содержание натрия во внеклеточной жидкости 1028 м-экв. (в норме около 850 м-экв.), т. е., несмотря на выраженную гипонатриемию, задержка натрия составляла около 173 м-экв., что эквивалентно 10 г хлористого натрия.

Клиническая картина в период исследования характеризовалась наличием одышки, бледности и сухости кожных покровов, олигурией. Преобладали заторможенность, сонливость и негативизм, временами беспокойство. Клинические и лабораторные данные давали основание полагать, что тяжесть состояния, помимо влияния активности ревматического процесса, обусловлена гемодинамическими расстройствами и нарушениями водно-электролитного обмена. В связи с этим были отменены ртутные диуретики, назначен гипотиазид, хлористый калий. Однако состояние ребенка не улучшалось, нарастали явления асцита, резкая одышка. При пункции брюшной полости удалено 3000 мл асцитной жидкости. После кратковременного улучшения самочувствия состояние ребенка стало крайне тяжелым, вновь наблюдалось прогрессирующее скопление жидкости в брюшной полости, резкая одышка, жажда и беспокойство. При повторном исследовании содержание общего белка в сыворотке крови составляло 5,9 г%, калия — 4,1 м-экв/л, натрия — 127 м-экв/л. Объем внеклеточной жидкости 20% (6,3 л). Общее содержание внеклеточного натрия (800 м-экв.) позволяет говорить о некотором дефиците этого электролита по сравнению с нормой. Состояние ребенка прогрессивно ухудшалось и при нарастающем падении сердечной деятельности он умер на 75-й день лечения. Патологоанатомическое исследование подтвердило клинический диагноз. Кроме того, на секции выявлены слипчивый перикардит с облитерацией полости сердечной сорочки и атрофия надпочечников.

Таким образом, сопоставляя клиническую картину заболевания и изменения, выявленные в состоянии водно-электролитного обмена, гипонатриемию в начальном периоде исследования можно рассматривать как гипонатриемию разведения (содержание натрия в сыворотке крови 127 м-экв/л при значительно увеличенном объеме внеклеточной жидкости). Под влиянием дегидратационной терапии объем внеклеточной жидкости уменьшился до 6,3 л, содержание натрия в сыворотке крови оставалось низким, причем было отмечено уменьшение общего количества внеклеточного натрия. Такое состояние при наличии тяжелых клинических симптомов нарушения кровообращения может рассматриваться как синдром

солевого истощения, развитию которого, помимо других причин, способствовало нарушение функции надпочечников и их атрофия.

Необходимость дифференцирования гипонатриемии разведения и истощения обоснована и очевидна. Так, при гипонатриемии разведения применение солей натрия в комплексном лечении может обусловить дальнейшую задержку жидкости. В этих случаях следует считать показанным введение препаратов калия и калиевую диету, так как известно, что калий вытесняет ионы натрия из клеток и способствует восстановлению нормального уровня натрия во внеклеточной жидкости. Наряду с лечебным применением солей калия следует ограничить прием жидкости, общее количество которой должно быть немногим выше величины суточного диуреза ребенка (при условии нормальной температуры тела).

В тех же случаях, когда выявляются несомненные признаки синдрома солевого истощения (падение содержания натрия после выведения или потерь значительных количеств жидкости), показано повышение содержания хлористого натрия в диете больного или введение 2—5% растворов хлористого натрия внутривенным путем.

5. Препараты диуретического действия при лечении недостаточности кровообращения

Дегидратационная терапия представляет собой ответственную деталь современного комплексного лечения нарушений кровообращения при ревматизме у детей. В сущности основная цель — устранение расстройств гемодинамики — достигается обоснованным применением всего арсенала средств, направленных на подавление активности воспалительного процесса, на устранение расстройств проницаемости и задержки натрия и воды в организме. С этой целью ограничивают физическую нагрузку, назначают диету с минимальным содержанием натрия и все средства десенсибилизирующей терапии (салицилаты, стероидные гормоны и т. д.), а также сердечные глюкозиды, оказывающие хорошее систолическое и диастолическое влияние на сердце.

Выделение в особый раздел методов лечения диуретическими препаратами диктуется тем, что эти медикамен-

ты наряду с лечебным эффектом при бесконтрольном применении могут значительно изменить водно-солевое равновесие организма и вызвать ряд нежелательных явлений.

Необходимость применения мочегонных возникает в тех случаях, когда отечный синдром не удается ликвидировать путем применения сердечных глюкозидов.

Наибольшее распространение в современной клинике имеют четыре группы диуретических препаратов:

1) ртутные мочегонные (меркузал, промеран, новурит);

2) сульфаниламидные препараты — ингибиторы карбоангидразы (диамокс, диакарб, фонурит);

3) сульфаниламидные салиуретики — хлортиазид, гипотиазид, циклотиазид;

4) пуриновые производные — дериваты ксантина — эуфиллин (аминофиллин).

К этому перечню можно было бы добавить хлористый кальций и хлористый магний, но Р. Г. Межебовский (1963) справедливо относит их к средствам, лишь усиливающим диурез.

Механизм действия ртутных мочегонных препаратов связывается с их способностью блокировать дегидрогеназу янтарной кислоты в почечных канальцах (Е. М. Тареев, М. С. Вовси, Smith и др.). С этим ферментом, как известно, связана активная реабсорбция натрия и хлора, в связи с чем продолжительный и избыточный диурез при повторном введении ртутных диуретиков может вызвать значительную потерю хлоридов, натрия, калия, кальция.

По Batterman (1951), при этом возможны три варианта нарушений водно-солевого обмена:

1. Развитие синдрома солевого истощения и дегидратации (частые инъекции ртутных мочегонных на фоне бессолевой диеты).

2. Гипохлоремический алкалоз, связанный со значительными потерями иона хлора. Ртутные диуретики в этих условиях полностью теряют свою эффективность

3. Гипонатриемический ацидоз (встречается реже) — состояние, также обусловливающее рефрактерность к ртутным мочегонным.

Во избежание этих осложнений рекомендуется предварительная подготовка больного и возможный биохи-

мический контроль за экскрецией электролитов с мочой и содержанием их в плазме крови.

Подготовка к лечению ртутными диуретиками заключается в предварительном введении хлористого аммония или хлористого кальция, в предварительном и одновременном применении глюкозидов.

Ингибиторы карбоангидразы (диамокс, диакарб) в последнее время в детских клиниках применяются мало, так как значительно подавляют реабсорбцию бикарбонатов и механизмы экономии оснований. В связи с этим применение данных препаратов нередко сопровождалось развитием метаболического ацидоза.

Более мягким действием на водно-солевой обмен обладают гетероциклические сульфаниламиды, которые усиливают выделение ионов натрия и в меньшей степени бикарбонатов. Эти препараты, по-видимому, также угнетают действие карбоангидразы, однако эта способность у них выражена значительно слабее, чем у диакарба (Н. А. Ратнер, 1965). И если опасность развития ацидоза благодаря этому значительно уменьшается, следует все же иметь в виду, что при длительном применении гипотиазида существует угроза гипокалиемии и развития калиопенического синдрома. Возможно, что снижение уровня калия в плазме связано не только с потерями этого электролита с мочой, но и с восстановлением внутриклеточных запасов калия, т. е. со сдвигом его внутрь клеток (Schöffer, Becker, 1961).

В связи с этим одним из условий лечения салиуретиками является назначение больным калиевой диеты и препаратов калия (например, хлористый калий по 0,5 г 4—6 раз в день детям школьного возраста).

Препараты типа эуфиллина дают мочегонный эффект, зависящий от улучшения почечной гемодинамики и усиления фильтрации в клубочках.

Эуфиллин блокирует реабсорбцию электролитов и воды и увеличивает выделение тканевой жидкости и хлоридов (М. Е. Слуцкий). В отношении побочных влияний на водно-солевое равновесие действие эуфиллина минимально.

Наглядное представление о влиянии ртутных и сульфаниламидных диуретиков на основные ингредиенты мочи и плазмы крови можно получить из табл. 33 (Rissel, 1959).

Таблица 33

Влияние препаратов диуретического действия на обмен электролитов

Наименование мочегонного средства	Действие на различные ингредиенты мочи					Изменения в крови
	Na	K	Cl	HCO_3	реакция мочи	
Ртутные диуретики	+++	±	+++	—	Кислая	Гипохлоремический алкалоз
Диакарб	++	++	+	++	Щелочная	Метаболический ацидоз, гипокалиемия
Хлоротиазид	+++	+	++	(+)	Щелочная	Гипокалиемия
Гидрохлоротиазид	+++	(+)	+++	—	Кислая или нейтральная	Гипокалиемия

В целом можно сделать заключение, что побочные влияния диуретических препаратов, особенно при условии соответствующего биохимического контроля, в настоящее время сведены до минимума. Они могут наблюдаться в основном при лечении ртутными диуретиками, главным образом в тех случаях, когда по жизненным показаниям приходится форсировать их введение на фоне других средств дегидратационной терапии.

В этой связи уместно привести выписку из истории болезни ребенка, у которого возникли явления гипохлоремического алкалоза с гипокалиемией, но благодаря тому, что они были своевременно распознаны, их удалось сравнительно быстро ликвидировать.

Витя В., 11 лет, поступил в клинику 5 апреля 1961 г. с диагнозом: ревматизм, повторная атака, активная фаза, эндомиокардит на фоне комбинированного митрального порока сердца.

Развитие в раннем детстве протекало нормально. Перенес корь, ветрянку, скарлатину. Последние 3 года часто страдал ангинами. Ревматизмом болен с 7 лет, перенес 3 атаки, по поводу чего неоднократно находился на стационарном лечении. Последняя атака (1959) протекала очень тяжело: у ребенка отмечались большие отеки, асцит, тошнота, рвота.

В начале марта 1961 г., через 2 недели после перенесенной ангины, ухудшилось состояние, появились слабость, утомляемость, одышка при физической нагрузке.

При поступлении состояние ребенка средней тяжести. Питание пониженное, токсикоз. Кожные покровы бледные, синие круги под глазами. Границы сердца умеренно расширены во все стороны: правая—на 2 см от правого края грудины, верхняя—III ребро, ле-

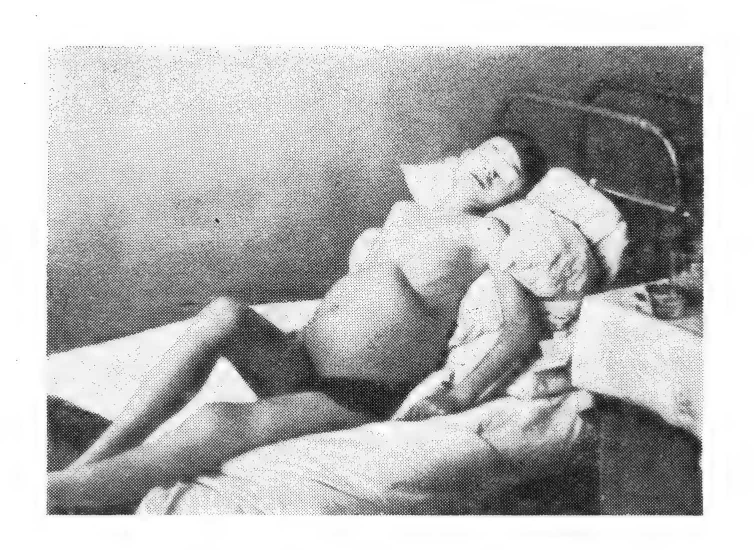
вая—на 3 см кнаружи от среднеключичной линии. Тоны приглушены, временами аритмия, экстрасистолия. На верхушке грубый систолический шум, проводящийся за пределы сердца, более короткий диастолический шум. Пульс 116 ударов в минуту. Печень увеличена на 3,5 см, РОЭ при поступлении 26 мм в час, лейкоцитов 7600, сулемовая проба 1,6 мл. Объем ЭЦЖ и содержание электролитов в пределах нормы: ЭЦЖ 5,8 л, или 19% веса тела, натрий 147 м-экв/л, калий 4,5 м-экв/л.

Больному были назначены пирамидон, коргликон, из диуретиков промеран и гипотиазид. Однако, несмотря на проводимое лечение, активность ревматического процесса нарастала: через 3 недели с момента поступления состояние стало тяжелым, усилился токсикоз, еще больше расширились границы сердца, печени, появились отеки. Отмечалась резкая слабость, сонливость, атония мышц, мучительная тошнота, упорная рвота по нескольку раз в день, жажда. При исследовании водно-солевого обмена объем ЭЦЖ был увеличен до 9,7 л, или 28% веса тела (280 мл/кг веса при норме 196), содержание натрия в сыворотке крови было равно 136 м-экв/л, калия — 3,6 м-экв/л (гипокалиемия), хлора — 100 м-экв/л. Гипонатриемия разведения сопровождалась снижением артериального давления до 85/70 мм рт. ст., азотемией (остаточный азот 55 мг%).

Принимая во внимание тяжесть состояния больного, а также нарастание отечного синдрома, мы были вынуждены прибегнуть к назначению более сильных диуретиков (меркузал, промеран, гипотиазид). Перед инъекцией меркузала (1 раз в 5 дней) назначали разгрузочный день. Несмотря на проведение мощной дегидратационной терапии, эффект от диуретиков был кратковременным и недостаточным: отеки прогрессивно увеличивались, нарастала слабость сердечной деятельности. По жизненным показаниям ребенку были сделаны 2 абдоминальные пункции с интервалом в неделю. После второй пункции усилились аритмии, экстрасистолия, ребенок был вял, заторможен, временами беспокоен, отмечалась резкая мышечная слабость, одышка, тошнота, анорексия.

Исследования сыворотки крови на содержание электролитов, а также электрокардиограмма подтвердили наши предположения о развитии у ребенка гипохлоремического алкалоза с гипокалиемией: содержание калия в сыворотке крови было равно 2,8 м-экв/л, хлора — 88 м-экв/л, натрия — 140 м-экв/л. Щелочные резервы крови составляли 73 об.% (32,9 м-экв/л). На электрокардиограмме выявлялись признаки, типичные для гипокалиемии. Под влиянием энергичных терапевтических мероприятий (внутривенное введение 7,5% хлористого калия из расчета 0,5 м-экв/л на 1 кг веса плазмы, назначение хлористого аммония) нарушения водно-минерального обмена довольно быстро были в значительной степени устранены, содержание электролитов в сыворотке крови нормализовалось. Однако признаки гипокалиемии на электрокардиограмме продолжали стойко держаться в течение месяца, причем в клинической картине болезни отмечались симптомы, характерные для гипокалиемического состояния.

Ребенок находился в отделении в течение 4 месяцев, к концу пребывания в клинике отмечалось некоторое стихание активности ревматического процесса: значительно улучшилось состояние, исчезли отеки. Клинические и электрокардиографические изменения со стороны сердца продолжали стойко держаться.



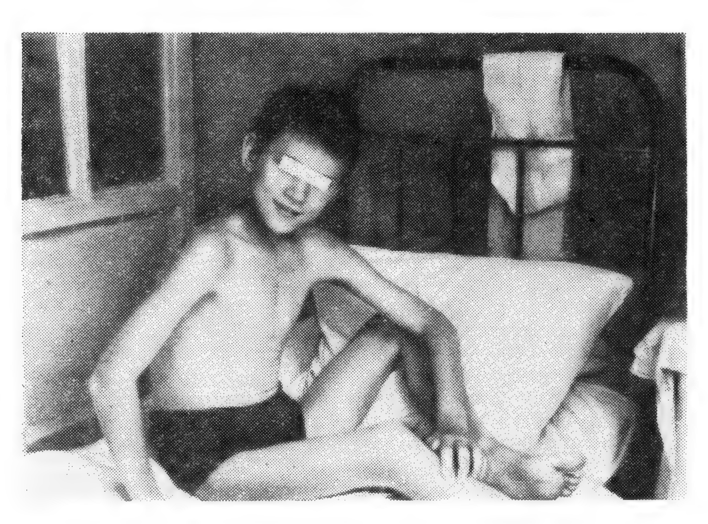


Рис. 13. Витя В.
Вверху — до лечения; внизу — при выписке.

Анализ крови: РОЭ 11 мм в час, лейкоциты 6700, сулемовая проба 1,7 мл, реакция Вельтмана—7—8-я пробирка. Натрий сыворотки крови 142 м-экв/л, калий 4,5 м-экв/л, хлор 100 м-экв/л, щелочные резервы 52 об.%. Выписан для продолжения лечения в условиях санатория.

Диагноз: ревматизм, повторная атака, активная фаза, диффузный эндомиокардит на фоне комбинированного порока сердца—недостаточность митрального клапана и стенозирование левого предсердно-желудочкового отверстия, относительная недостаточность трехстворчатого клапана; кахексия, отеки, гидроторакс, асцит. Недостаточность кровообращения IIб — III степени. Затяжное волнообразное течение.

Таким образом, у данного больного наряду с симптомами основного заболевания отмечались многочисленные клинические проявления, характерные для различных видов нарушений водно-минерального обмена (рис. 13).

Недостаточность кровообращения, связанная с клапанным пороком сердца и активным ревматическим процессом, сопровождается глубокими расстройствами регуляции водно-солевого гомеостазиса и прежде всего нарушением волюморегуляции. Увеличение объема внеклеточной жидкости обнаруживается уже при нарушениях кровообращения I степени. Однако содержание натрия в сыворотке крови у большинства детей колеблется в нормальных пределах. Лишь при начальных степенях недостаточности обнаруживается тенденция к гипернатриемии, при нарушении кровообращения II_0 — III степени у многих детей выявляется гипонатриемия. Одновременное исследование объема ЭЦЖ и концентрации натрия в сыворотке крови позволяет до некоторой степени установить величину абсолютной задержки натрия в организме.

При тяжелых формах нарушения кровообращения у детей, страдающих ревматизмом, при клинико-биохимическом исследовании выявляются различные клинические синдромы, связанные с расстройствами водно-солевого равновесия и требующие терапевтической коррекции,— гипокалиемия, солевое истощение, гиперхлоремический ацидоз и алкалоз.

Глава VII

НАРУШЕНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО РАВНОВЕСИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ДИСФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

I. О морфологии и функции коры надпочечников

Нарушения функции коры надпочечников неизбежно влекут за собой расстройства гомеостазиса от малозаметных сдвигов в распределении и экскреции электролитов до тяжелых клинических синдромов, обусловленных потерями или задержкой электролитов и воды.

Кора надпочечников у взрослых и детей старшего возраста состоит из трех нерезко отграниченных клеточных зон — клубочковой, пучковой и сетчатой. Впервые А. А. Богомолец показал, что между различными зонами коры нет такой принципиальной разницы в функциональном отношении, как между корковым и мозговым веществом: вся кора должна рассматриваться как единая тканевая система. На основании многочисленных экспериментальных исследований А. А. Богомолец пришел к заключению, согласно которому клубочковая зона является своего рода герминативным (зародышевым) слоем, в пучковой зоне клетки достигают максимума развития, а в сетчатой подвергаются дегенерации. Этот вывод подтверждается данными возрастной морфологии коры надпочечников.

Первые элементы надпочечников появляются у эмбрионов на 22—25-й день жизни. Корковая часть дифференцируется из целомического эпителия и частично из боуменовой капсулы мезонефрона (Soffer и соавторы, 1961), мозговое вещество образуется в результате дифференцировки нейробластов спинного мозга. После слияния двух зачатков в единое целое на 6-й неделе внутри-

утробной жизни надпочечники начинают увеличиваться в размерах и на 3—4-м месяце превышают размеры почек. Основную массу коры надпочечников у эмбриона, плода и новорожденного составляет провизорная, или фетальная, зона, называемая также Х-зоной. Однако даже у эмбриона можно обнаружить элементы всех трех слоев коры, имеющихся у взрослых. По Н. А. Гундобину, вес надпочечников к моменту рождения составляет $^1/_3$ веса почек. После рождения провизорная кора редуцируется в течение первых недель жизни, в связи с чем говорят о физиологической дегенерации или инволюции коры надпочечников.

По Б. В. Алешину, имеются основания допустить, что первичная кора, достигающая значительного развития у зародыша, вырабатывает вещества, защищающие его от гормонального влияния материнского организма. Речь может идти об андрогенных гормонах, в известной мере противодействующих эстрогенам, которые в избытке вырабатываются плацентой во время беременности. Эта точка зрения оказалась несколько поколебленной работами последних лет. Наблюдения над детьми с ацэнцефалией позволили предположить, что гипертрофия пучковой и сетчатой зон коры обусловлена не влиянием плацентарных гормонов, а влиянием гипофиза и АКТГ самого плода (Lanman, 1961). Выяснилось также, что фетальная кора вырабатывает не только андрогены, но и эстрогены.

На основании изучения морфологии надпочечников в возрастном аспекте В. И. Пузик выделяет следующие типы строения этих желез:

1. Эмбриональный тип. Орган массивен и сплошь состоит из элементов коркового вещества. Неоформленные клеточные тела вырисовываются плохо и располагаются диффузно. Клубочковая зона очень широка, пучковая выражена неотчетливо, а мозговое вещество не выявляется.

2. Раннедетский тип. На первом году жизни наступает процесс обратного развития корковых элементов. Корковый слой становится узким с 2-месячного возраста, пучковая зона становится все более отчетливой. Такая структура отмечается у ребенка 4—7 месяцев, ее удается проследить и после первого года на протяжении 2 и 3 годов жизни ребенка.

3. Детский тип — у детей от 3 до 8 лет. К 3—4 годам отмечается рост слоев надпочечника, а попутно и развитие соединительной ткани в капсуле и пучковой зоне. В этом периоде отмечается увеличение веса железы, а также ясно выраженное дифференцирование сетчатой зоны.

4. Подростковый тип — у детей старше 8 лет. Отмечается усиленный рост мозгового вещества, клубочковая зона сравнительно широка, дифференцировка коры происходит медленно.

Соответственно изменениям в структуре в различные возрастные периоды меняется и средний вес надпочечников (табл. 34).

Таблица 34

Средний вес надпочечников в различные возрастные периоды (по Б. И. Монастырской и Б. В. Алешину)

Возраст	Вес надпочечников (в г)	Возраст	Вес надпочечников (в г)
1 сутки . . .	8,9	1—5 лет	4,6
4 суток .	7,5	6—10 »	6,6
21 сутки . .	6,0	10—15 »	8,6
2—12 месяцев	3,35	Взрослые	13,7

Как видно из приведенной таблицы, вес надпочечников у новорожденных соответствует их весу у ребенка 10—15 лет.

Впервые биологически активные соединения были выделены из коры надпочечников одновременно рядом исследователей в 1936 г. (Mason, Myers, Kendall; Reichstein, Wintersteiner, Pfiffner). В настоящее время известно около 40 соединений, имеющих стероидную структуру, однако в нормальных условиях только 3 кортикостероида составляют основную продукцию коры: гидрокортизон, кортикостерон и альдостерон (Н. А. Юдаев, 1961; Neher, Wettstein, 1956). Кроме этих гормонов, в крови, оттекающей от надпочечников, обнаруживаются половые гормоны; остальные соединения являются промежуточными продуктами биосинтеза и метаболизма основных гормонов (Peterson, 1959).

Едва ли представляется возможным привести всеобъемлющие сведения о биосинтезе стероидных гормонов, многие детали которого до сих пор остаются неясными. Необходимо лишь отметить, что синтез кортикостероидов представляет собой ферментативный процесс и осуществляется с затратами энергии.

Схематически биосинтез кортикостероидов может быть представлен следующим образом (табл. 35). По своему физиологическому значению гормоны коры надпочечников условно объединяются в три группы:

1. Кортикостероиды, обладающие выраженным влиянием на углеводный обмен, или глюкокортикоиды. Сюда относятся гидрокортизон и кортикостерон.

2. Кортикостероиды, оказывающие влияние на водно-солевой обмен, называемые в связи с этим минералокортикоидами. Важнейшим представителем этой группы соединений является альдостерон.

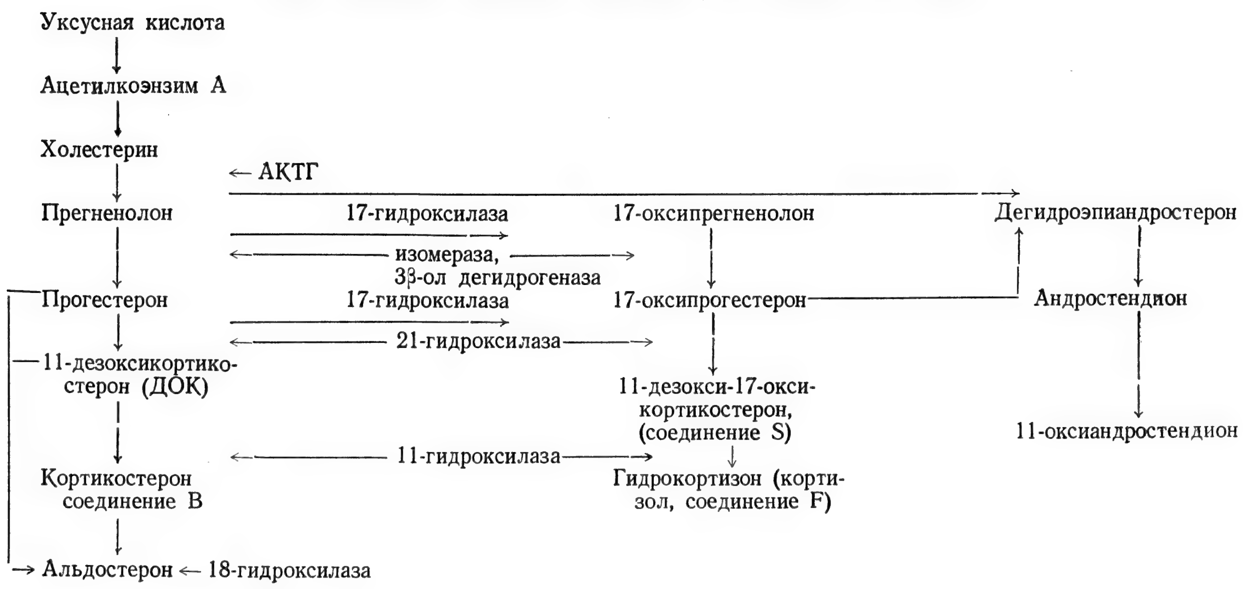
3. Андрогенные и эстрогенные гормоны, влияющие на формирование вторичных половых признаков (рис. 14).

Рис. 14. Структурные формулы гидрокортизона, кортикостерона и альдостерона.

Гидрокортизон (кортизол, 17-гидроксикортикостерон, соединение F) синтезируется пучковой зоной коры. Этот гормон стимулирует процессы образования углеводов, увеличивает содержание сахара в крови, тормозит синтез белков. Гидрокортизон подавляет активность ретикуло-эндотелия, тормозит процессы пролиферации соединительной ткани и обладает выраженными антивоспалительными свойствами. Неоднократно подчеркивалась способность этого вещества подавлять реакцию между анти-

Таблица 35

Схема биосинтеза стероидных гормонов (Н. А. Юдаев, Е. Д. Росс)



геном и антителом и снижать активность гиалуронидазы. Влияние на минеральный обмен в физиологических концентрациях выражено слабо. При повышении уровня гидрокортизона в крови секреция АКТГ аденогипофизом уменьшается. По данным Peterson, в течение суток в надпочечниках человека образуется 4,9—27,9 мг гидрокортизона. Содержание его в плазме крови у взрослых и детей старшего возраста составляет 15±4,5 мкг% (Т. Берзин).

Кортикостерон, соединение В, оказывает $^{4}/_{5}$ влияния гидрокортизона на обмен углеводов и $^{1}/_{10}$ действия минералокортикоидов на обмен солей. Кортикостерон не обладает противовоспалительными свойствами и не вызывает изменений лимфоидной ткани. Величина суточной секреции кортикостерона значительно ниже, чем кортизола, и составляет 0,8—4,9 мг в сутки. В плазме крови взрослых содержится 3—5 мкг% кортикостерона. Изучение секреции кортикостерона у детей представляет определенный интерес, так как, согласно Huges с соавторами (1961), а также нашим исследованиям, при ряде патологических состояний у детей (коллагенозы, септические состояния, пневмония, диффузный гломерулонефрит) секреция кортикостерона преобладает над продукцией гидрокортизона. Относительное преобладание кортикостерона отмечается у новорожденных и детей раннего возраста.

Альдостерон — 18 — альдегидокортикостерон — вырабатывается в клубочковой зоне и является мощным регулятором водно-солевого обмена. Это вещество обусловливает повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах и усиление экскреции калия с мочой, потом, слюной. Альдостерон обладает выраженным антитоксическим влиянием по отношению к полисахаридам грамотрицательных бактерий (Gross). Некоторые продукты, относящиеся к минералокортикоидам (например, ДОК), повышают проницаемость соединительнотканных барьеров и усиливают местные воспалительные реакции (Росс). В течение суток в коре образуется 0,15—0,4 мг альдостерона, содержание его в крови крайне невелико — 0,03—0,14 мкг% (Ayres и др., 1957). Андрогены и эстрогены вырабатываются сетчатой зоной коры. Помимо уже отмеченного влияния на формирование вторичных половых признаков, андрогены оказывают отчетливое анаболическое влияние на белковый обмен.

Установлено, что все биологически активные стероиды подвергаются в организме чрезвычайно быстрой инактивации. Период биологического полураспада, т. е. время, в течение которого концентрация гормона в биологических жидкостях уменьшается в 2 раза, составляет для гидрокортизона 1,4 часа, для кортикостерона — 1 час и для альдостерона — 0,4 часа (Ayres и др., 1959). По Kliman, Peterson, период биологического распада альдостерона составляет 50 минут. Скорость обмена кортикостероидов во многом зависит от их связи с белками плазмы (В. И. Пыцкий, 1964; Nelson и др., 1965). В частности, кортизол, связанный с белком транскортином, не разрушается печенью. Уменьшение содержания транскортина в плазме крови ведет в конечном итоге к снижению биологической активности кортизола. Одним из основных путей инактивации кортикостероидов является образование 11-дегидросоединений. Таким путем из гидрокортизона образуется кортизон, активность которого приравнивается в $^{2}/_{3}$ активности кортизола (Devis), из кортикостерона образуется 11-дегидрокортикостерон — соединение А. Следующим этапом инактивации являются восстановительные процессы, протекающие в печени с разрывом имеющихся двойных связей и присоединением водорода. В зависимости от числа водородных атомов, включенных в молекулу кортикостероида, различают ди-, тетра- и гексагидропроизводные, причем до 50% выводимых с мочой дериватов составляют тетрагидросоединения: тетрагидрокортизол, тетрагидрокортизон и т. п. Одним из недавно изученных путей инактивации кортизола оказывается образование 6-β-гидроксикортизола, особенно интенсивно протекающее у беременных женщин и новорожденных (Ulstrom и др., Frantz и др., 1960).

Наконец, важнейшим элементом инактивации стероидов представляется образование парных соединений с глюкуроновой и серной кислотами. При этом глюкурониды образуются главным образом в печени, тогда как сульфаты образуются в значительной мере непосредственно в коре надпочечников (Pasqualini и Jayle, 1964).

Таким образом, с мочой выводится ряд различных продуктов метаболизма кортикостероидов, причем по структуре и характеру связей можно выделить следую-

щие четыре группы: 1) свободные кортикостероиды; 2) свободные полярные соединения — 6-β-гидроксикортизол, гексагидропроизводные — кортол и кортолон; 3) глюкурониды стероидов; 4) сульфаты стероидов.

Соотношения этих групп изменяются в зависимости от возраста ребенка и при различной патологии, хотя этому вопросу до сих пор было уделено крайне мало внимания. В то же время правильная оценка функционального состояния коры надпочечников в норме и патологии едва ли возможна без учета всех особенностей метаболизма стероидов.

2. Регуляция секреции кортикостероидов

Любое воздействие окружающей среды приводит к усилению деятельности надпочечных желез и увеличению поступления кортикостероидов в кровь. Все эти внешние воздействия на надпочечник осуществляются через гипоталамус и переднюю долю гипофиза, которая выделяет специфический стимулятор коры — адренокортикотропный гормон. Инъекция АКТГ здоровым животным приводит к усиленной функции коркового вещества надпочечников (Sayers, 1948), после удаления гипофиза пучковая зона коры атрофируется и отдача кортизола и кортикостерона сильно падает. Однако секреция альдостерона удерживается на достаточном для сохранения солевого равновесия уровне (Gaunt и др.). Точкой приложения действия АКТГ является стадия синтеза стероидов между холестерином и прегненолоном. АКТГ активизирует фосфорилазы коры надпочечников, повышает активность гидроксилаз, участвующих в синтезе кортизола и кортикостерона (Н. А. Юдаев, 1957, 1960). Одним из факторов, определяющих функцию передней доли гипофиза, служит концентрация гормонов коры надпочечника в периферической крови, при повышении которой функция аденогипофиза тормозится, а при снижении, наоборот, активизируется. В этом проявляет себя так называемое плюс — минус-взаимодействие, или механизм «обратной связи», по М. М. Завадовскому.

За последние годы было показано, что адренокортикотропная функция гипофиза регулируется центрами гипоталамуса (Б. В. Алешин, 1960), который выделяет специальный нейрогормон — CRF (фактор, высвобождающий кортикотропин). Гипоталамо-гипофизарная система

связана с вышележащими отделами мозга посредством ретикулярной формации (П. К. Анохин). Фармакологическая блокада или перерезка ретикулярной формации предотвращает выброс кортикостероидов корой надпочечников при состояниях напряжения (Anderson и др., П. Георгиу и др., 1959). Различные отделы мозга оказывают неоднородное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему. Интересно отметить, что раздражение некоторых областей мозга сопровождается не только количественными, но и качественными изменениями секреции кортикостероидов корой надпочечника. Одним из факторов, участвующих в регуляции функции коры надпочечников, следует считать адреналин.

Long (1947) полагает, что адреналин стимулирует функцию гипоталамических центров и аденогипофиза. По М. Г. Дурмишьяну, между секрецией адреналина и кортикостероидов существует тесная взаимосвязь. Различные раздражители рефлекторным путем стимулируют деятельность мозгового вещества надпочечников. Адреналин в свою очередь активизирует деятельность ретикулярной формации. По Labhart, Spengler (1953), адреналин увеличивает секрецию АКТГ, усиливает потребление кортикостероидов периферическими тканями. При действии на организм неблагоприятных факторов отмечается двухфазное выделение АКТГ (Brodisch, Long, 1956): вначале выявляется энергичная реакция передней доли гипофиза в результате нервнорефлекторных влияний, а затем после некоторого снижения секреции появляется более длительная фаза ее усиления, определяемая действием гуморальных факторов.

Все это позволяет заключить, что феномен «адаптации», по Селье, представляет собой чрезвычайно сложный процесс, требующий дальнейшего изучения не только в экспериментальных, но и в клинических условиях. Бесспорно лишь существование двойной или даже тройной системы регуляции секреции кортикостероидов, которая осуществляется нервными, гуморальными и гормональными путями. Это гарантирует функционирование гипофизарно-адреналовой системы при выключении одного или двух механизмов регуляции (Pfeiffer и др., 1958).

В последнее время проведен ряд экспериментальных исследований по изучению возрастных особенностей нейро-гормональной регуляции функций организма

(В. В. Фролькис и др., 1962). Выяснено, что у молодых животных проявления адаптационного синдрома более резко выражены под влиянием рефлекторных раздражителей, тогда как у взрослых аналогичные состояния вызываются гуморальными факторами. Эти данные согласуются с возрастными особенностями надпочечников у детей раннего возраста, у которых отсутствует функционально активный мозговой слой надпочечника (Б. И. Монастырская).

Физиологические механизмы минералокортикоидной функции надпочечников изложены в главе о нейро-эндокринной регуляции гомеостазиса.

3. Методы исследования функционального состояния коры надпочечников

Длительное время о функции коры надпочечников в клинике судили по пробе, предложенной Торном и основанной на изменении абсолютного количества эозинофилов после введения АКТГ. В дальнейшем была установлена невысокая диагностическая ценность этой пробы, особенно в детском возрасте (Р. Л. Гамбург и др., 1964), и предпринят ряд попыток ввести новые простые тесты, косвенно отражающие функции коры надпочечников. Так как надпочечники являются важнейшим звеном регуляции водно-солевого обмена, были разработаны пробы, основанные на исследовании показателей, характеризующих состояние этого обмена — водно-хлорно-мочевинный индекс (Robinson et oth.), проба по Butchelor, Mosher. Действительно, при выраженной дисфункции надпочечников наблюдаются отчетливые сдвиги в содержании электролитов в сыворотке крови или в их экскреции с мочой. Однако, помимо функции надпочечников, состояние водно-солевого обмена при патологии определяется рядом факторов — регуляторной деятельностью нервной системы, метаболизмом клеток, функциональным состоянием почек, возможными потерями электролитов и воды, как это бывает при желудочно-кишечных заболеваниях или при нефропатиях. Поэтому трактовка таких проб в клинике нередко связана с серьезными затруднениями. Это, конечно, не снижает важности биохимических исследований при оценке функционального состояния надпочечников, но они должны учитываться в комплексе с кли-

ническими данными и результатами специальных исследований.

В последние годы предложены новые косвенные пробы, которые могут использоваться для оценки функционального состояния коры надпочечников, например проба на толерантность к инсулину (И. Пончев, 1962), исследование экскреции уропепсина (В. Б. Мельницкий, 1962), подсчет абсолютного количества лимфоцитов до и после введения АКТГ (В. М. Прихожан, 1963; Röminger, 1958).

Ориентировочное представление о состоянии коры надпочечников по данным биохимических исследований можно получить из табл. 36, которая заимствована из руководства Homolka (1961) и несколько нами дополнена.

Приведенные в таблице данные до некоторой степени условны, тем более что при патологии у детей встречают-

Таблица 36

Изменения некоторых биохимических показателей при нарушениях функции надпочечников

Биохимические показатели		При гипофункции	При гиперфункции
Основной обмен		Снижен	Повышен
Сахар крови		Снижен	Повышен
Сахарная кривая после нагрузки		Плоская	Высокая
Толерантность к инсулину		Чрезмерно повышена	Снижена
Содержание электролитов в сыворотке крови	натрия	Снижено	Повышено
	калия	Повышено	Снижено
	хлора	Снижено	Повышено
Щелочные резервы крови		Снижены	Повышены
Содержание остаточного азота в сыворотке крови		Повышено	—
Содержание азота в моче		Снижено	Часто повышено
Общий белок в сыворотке крови		Повышен	—
Выведение натрия и хлора с мочой		Увеличено	Уменьшено
Соотношение натрия к калию в моче (в норме 5 : 2)		Выше нормы	Ниже нормы
Выведение уропепсина		Снижено	Повышено

ся такие состояния, при которых гипофункция одних отделов коры сочетается с чрезмерной деятельностью других (дискортицизм, по Fanconi).

Более отчетливые и достоверные данные могут быть получены при исследовании содержания кортикостероидов и их эндогенных метаболитов в биологических жидкостях (кровь, моча).

Хронологически раньше всех других были разработаны методы определения 17-кетостероидов в моче (Zimmerman, 1935; С. А. Афиногенова, 1955). По экскреции этих соединений до некоторой степени можно судить о функциональном состоянии надпочечников (Е. И. Щербатова, 1963; М. М. Бубнова, 1963). Однако экскреция 17-кетостероидов отражает главным образом андрогенную функцию надпочечников, так как удельный вес фракции 17-кетостероидов, происходящей из гидрокортизона, не превышает 5—10%. К тому же следует добавить, что между мочевой экскрецией 17-кетостероидов и метаболитов гидрокортизона не обнаруживается отчетливой корреляции как при их спонтанном выделении, так и после нагрузки АКТГ. Однако это не снижает диагностического значения данного метода при некоторых заболеваниях, например при врожденной гиперплазии коры надпочечников.

Исследование уровня стероидов в периферической крови также страдает рядом недостатков. В этом случае не учитываются значительные колебания концентрации гормонов в плазме на протяжении суток, а также зависимость этой концентрации не только от секреции кортикостероидов, но и от скорости их метаболизма. При изучении суточной экскреции кортикостероидов с мочой обязательно необходима оценка функционального состояния почек.

Методы определения 17-гидроксикортикоидов в крови и моче были разработаны Porter и Silber, а у нас они применяются в модификации Н. А. Юдаева и Ю. А. Панкова (для крови) и М. А. Креховой (для мочи). Следует подчеркнуть, что этот метод, основанный на реакции стероидов с фенилгидразином наряду с гидрокортизоном выявляет ряд метаболитов, имеющих гидроксильную группу в 17-м и 21-м положении. Сюда, помимо гидрокортизона, относятся кортизон, 17-окси-11-дезоксикортикостерон (соединение S), а также тетрагидропроизводные

этих соединений. Существенным недостатком метода является его относительно низкая чувствительность, в связи с чем для исследования необходимы значительные количества крови — 10—15 мл; с этой точки зрения следует считать весьма перспективным флюорометрический метод определения кортикостероидов, требующий всего 0,2—1 мл плазмы.

Siblikova считает, что флюоресценция стероидов в крепкой серной кислоте отличается высокой специфичностью. По Stewart с соавторами, флюорометрический метод более чем в 10 раз чувствительнее реакции Портера—Сильбера. Одним из преимуществ флюорометрии стероидов является возможность исследования функций надпочечников на фоне стероидной терапии.

Флюорометрическим методом гидрокортизон и кортикостерон могут быть определены раздельно (van der Wies), при определенных условиях свойством флюоресценций обладает и альдостерон (Hegner, 1963).

Среди других методов определения кортикостероидов следует упомянуть реакцию с тетразолием синим (В. И. Пыцкий). Однако общим недостатком всех колориметрических методов является их относительно невысокая специфичность и значительные трудности при определении стероидного профиля крови и мочи. Из этих соображений предпочтение должно быть отдано хроматографическим методам исследования (Zaffaroni и др., Bush и др., Н. А. Юдаев, 1961).

Наряду с бумажной хроматографией в последнее время успешно развивается эффективный метод хроматографии на пластинах с тонким слоем сорбента, получивший название метода тонкослойной хроматографии (Н. А. Измайлов и М. С. Шрайбер, 1938). Чешские авторы (Adamec, Mattis Galvanec, 1962) успешно применили этот метод для разделения кортикостероидов мочи на тонком слое силикагеля. Сущность метода состоит в том, что сухой экстракт кортикостероидов мочи наносится на активированный слой силикагеля, закрепленный гипсом и модифицированный добавлением в сорбент раствора голубого тетразолия. Разделение смеси кортикостероидов происходит восходящим путем в системе хлороформ — этанол — вода в соотношении 93 : 6,7 : 0,3. Время разделения 20 минут, хроматограмма проявляется 10% раствором едкого натра в 60% метаноле. Количественное

определение фракций кортикостероидов проводится путем прямой фотометрии хроматограмм с использованием шарового фотометра Ульбрехта (Ю. Е. Вельтищев, В. П. Лебедев, Ю. А. Барышков, 1965). Данный метод позволяет определить кортизол, кортикостерон, 11-дегидрокортикостерон, ДОК, соединение S, тетрагидрокортизол, тетрагидрокортизон и другие метаболиты (рис. 15). Важнейшим преимуществом хроматографических методов является то, что с их помощью выявляются не только состояния гипо- или гиперфункции коры надпочечников, но и изменения биосинтеза стероидов при различных патологических состояниях. Применение метода тонкослойной хроматографии несколько упрощает технику определения альдостерона в моче (Nishikaze, Standinger, 1962).

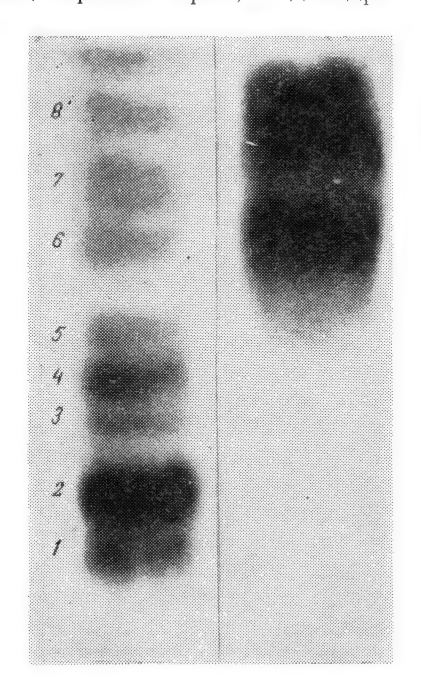


Рис. 15. Хроматограмма кортикостероидов мочи здорового ребенка в возрасте 3 недель и ребенка с адреногенитальным синдромом того же возраста.

1 — тетрагидрокортизол; *2* — тетрагидрокортизон + кортизол; *3* — тетрагидрокортикостерон + тетрагидро-11-дезоксикортизол; *4* — кортизон; *5* — кортикостерон; *6* — 11-дезоксикортизол (соединение *S*); 7 — 11-дегидрокортикостерон; *8* — дезоксикортикостерон (ДОК).

4. Функциональное состояние коры надпочечников в различные возрастные периоды

Гипофизарно-адреналовая система человека начинает функционировать еще во внутриутробном периоде. Надпочечники плода обладают способностью секретировать не только андрогены и эстрогены, но и глюкокортикоиды и альдостерон. Однако физиологическая роль

последних и их секреция у плода невелики, так как в поддержании гомеостазиса основную роль играют гормоны плаценты. В настоящее время доказано, что плацента способна к синтезу многих стероидных соединений, в том числе эстрогенов, кортизола, кортизона и кортикостерона (Short, 1962). Два стероидных соединения, секретируемых плацентой,— прогестерон и 17-α-гидроксипрогестерон — способствуют экскреции солей из организма. Отмеченное Venning с соавторами (1959) увеличение секреции альдостерона у беременных, по-видимому, является компенсаторной реакцией организма женщины на плацентарную продукцию выводящих соль кортикостероидов. Плацентарный барьер вполне преодолим и для тех материнских кортикостероидов, которые вырабатываются надпочечниками беременной. Распределение меченных по C^{14} кортизола и кортикостерона между кровью матери и плода соответствует пропорции 3 : 1 (Migeon, 1961). Более низкая концентрация меченых стероидов в крови плода объясняется сниженной связывающей способностью его белков.

Состояние гипофизарно-адреналовой системы в периоде новорожденности до настоящего времени служит объектом оживленных дискуссий. Родовой стресс, инволюция фетальной зоны коры, происходящая в этом периоде, незрелость ферментных систем, связывающих кортикостероиды в парные соединения с глюкуроновой и серной кислотами, низкое содержание транскортина в плазме крови новорожденных, наконец, неизбежная перегрузка детского организма эстрогенами — все это накладывает значительный отпечаток на функции коры. Основываясь на экспериментальных исследованиях, И. А. Эскин, а также Э. Э. Юсфина указывают, что кора надпочечников в постнатальном периоде не реагирует на стрессорные воздействия. Однако вполне возможно, что эти авторы не получили отчетливой реакции коры надпочечников только в связи с морфологической и функциональной незрелостью нервной системы и рецепторов, воспринимающих внешние раздражения (свет, холод), но не в связи с гипофункцией коры надпочечников. Кроме того, степень функциональной зрелости желез внутренней секреции у животных и человека к моменту рождения различна. В настоящее время не вызывает сомнения, что гипофизарно-адреналовая система после

рождения функционально активна, а надпочечники ребенка вырабатывают все основные гормоны.

В опытах in vitro было показано, что как в зародышевой зоне, так и в постоянной коре имеется ряд ферментных систем, необходимых для синтеза кортизола, кортикостерона и альдостерона (Т. С. Сахацкая и Е. К. Бурова, 1965; Lanman, 1957; Villee, 1961). Непосредственно после рождения надпочечники ребенка отвечают на АКТГ повышением продукции 17-гидроксикортикостероидов (Bertrand и др., 1958).

Концентрация кортизола и кортикостерона в пуповинной крови высока и до некоторой степени соответствует их содержанию в крови матери (Н. А. Пунченок и др., 1963; Migeon, 1959; Huges и др., 1958). В первые часы после рождения уровень глюкокортикоидов в плазме продолжает нарастать, затем довольно быстро снижается. Это явление служит, по-видимому, выражением стресса — перехода к внеутробному периоду существования. Максимальное снижение плазматического уровня стероидов приходится на 3—5-й день жизни, с начала 2-й недели общее количество циркулирующих в крови стероидов постепенно увеличивается и в количественном отношении достигает уровня взрослых примерно к концу 2-й недели жизни (И. Т. Чочуа, 1965).

Пока не раскрыты особенности метаболизма кортикостероидов у новорожденных, рано давать окончательную оценку функциональному состоянию коры надпочечников в этом периоде. Результаты проведенных ранее исследований основывались на методах, которые не позволяли охарактеризовать полный спектр гормонов, секретируемых надпочечниками и подвергаемых изменению в тканях ребенка. В последние годы получены данные, позволяющие предполагать существование особых закономерностей в биосинтезе и обмене кортикостероидов у новорожденных детей.

1. Низкая экскреция стероидов с мочой в первые сутки жизни обусловлена возможным кратковременным торможением секреторной функции надпочечников после родового стресса (Cohen, 1962), а также очень низким мочеотделением. Однако уже к концу 2-й недели жизни общее количество выводимых стероидов резко возрастает. По нашим данным (Ю. Е. Вельтищев, Г. П. Митрофанова, Н. В. Бадалов, В. П. Лебедев,

1966), в первые сутки в среднем выводится 80 мкг кортикостероидов, экстрагируемых хлороформом, на 2-й неделе — 800—850 мкг за 24 часа и к 2-месячному возрасту — свыше 1 мг за 24 часа.

Как показали исследования секреции кортизола, выполненные с помощью радиоактивных изотопов, у новорожденных в возрасте до 3 дней образуется в среднем 4,7 мг кортизола за 24 часа, или 22 мг/м^2, что превышает среднюю величину секреции, установленную для взрослых — около 17 мг/м^2 за 24 часа (Aarskog, 1965). Аналогичные данные приводит Migeon (1959).

2. Незрелость, а возможно, временное торможение ферментной системы глюкуронилтрансферазы обусловливает относительно меньшее, чем у взрослых, выведение стероидов, связанных с глюкуроновой кислотой и относительное преобладание свободных кортикостероидов. Ниже приводятся полученные нами данные об экскреции 17-гидроксистероидов у ребенка первых суток жизни, $1^1/_2$ месяцев и для сравнения — данные Kornel (1965) о выведении этих же стероидов у взрослых (без высокополярных соединений) (данные приведены в процентах).

Экскреция стероидов	Первые сутки жизни	$1^1/_2$ месяца	Взрослые
Свободные стероиды . .	53	11	4
Глюкурониды	42	73	61
Сульфаты (сольволиз) . .	5	16	22

17-дезоксистероиды (кортикостерон, ДОК), выводимые с мочой, в значительной мере связаны с серной кислотой. На долю сульфатов этих стероидов у новорожденных приходится в среднем 28%, в виде глюкуронидов выводится 42% кортикостерона.

3. Важнейшей особенностью метаболизма кортикостероидов у новорожденных является высокая активность 11-дегидрогеназ, в связи с чем в моче и плазме крови новорожденных обнаруживаются значительные количества и даже преобладание кортизона, тетрагидрокортизона, 11-дегидрокортикостерона (соединения А) (на-

ши данные, Hillman и Giroud, 1965). Так как кортизон является ближайшим продуктом превращения (инактивации) гидрокортизона, данное обстоятельство указывает на значительную скорость обмена последнего в организме новорожденного. Osinski обнаружил высокую активность 11-дегидрогеназ в тканях плаценты. Кроме того, относительно низкое содержание гидрокортизона в крови и моче новорожденных может быть связано с тем, что значительная часть его превращается в 6-β-гидроксикортизол, который не определяется при обычных методах исследования. Этот путь превращения имеет значительный удельный вес у новорожденных и слабо выражен у взрослых (Burstein, Klaiber, 1965).

4. Следующей особенностью функции надпочечников у новорожденных является относительно высокая концентрация кортикостерона в биологических жидкостях. Если у взрослых соотношение уровней гидрокортизона и кортикостерона в плазме составляет 13 : 1, то у новорожденных и детей первых месяцев жизни эти компоненты содержатся в приблизительно равных соотношениях, т. е. 1 : 1 (Huges и соавторы, 1962). Такое своеобразие обусловлено, по-видимому, тем, что кортикостерон в меньшей степени, чем кортизол, оказывает катаболическое влияние на обмен белков и не служит ингибитором роста.

5. Период полураспада кортикостероидов в период новорожденности более продолжителен, чем у взрослых. В то же время содержание белка, связывающего стероиды,— транскортина — у них значительно уменьшено. По данным Murphy, способность белков плазмы связывать кортизол у новорожденных в 2 раза ниже, чем у взрослых.

6. Наконец, необходимо указать, что чувствительность тканей к кортикостероидам, в частности к минералокортикоидам, в этом возрастном периоде снижена (Bentley).

Все это позволяет сделать заключение, что кора надпочечников в периоде новорожденности функционирует довольно активно и своеобразно. При этом выявляются такие особенности метаболизма стероидов, которые у старших детей и взрослых обнаруживаются только при патологии. Это, однако, не исключает, что в целом система гипофиз — кора надпочечников в этом периоде об-

ладает меньшими резервными возможностями и поэтому легче истощается при действии чрезвычайных раздражителей. Кроме того, недостаточность надпочечников при патологии периода новорожденности может носить вторичный характер, когда в основе патологической гипофункции лежит угнетение секреции АКТГ, например при кровоизлияниях в мозг.

Можно предполагать, что «взрослый» тип секреции и метаболизма стероидов наступает в течение первых 2 лет жизни и, по-видимому, сроки «созревания» коры надпочечников подвержены значительным индивидуальным колебаниям.

Согласно проведенным нами исследованиям (Ю. Е. Вельтищев, Л. М. Билас, В. М. Мирзоев, 1965), среднее содержание 11-гидроксистероидов в плазме крови у детей 5—14 лет составляет 14,5 мкг% с колебаниями от 6 до 22 мкг%, что соответствует данным Huges для детей того же периода и для взрослых.

Экскреция 17-гидроксистероидов с мочой, по данным Е. С. Рысевой и З. И. Волковой, у здоровых детей 7—14 лет в среднем составляет 3,18 мг за 24 часа, при этом общее количество свободных стероидов не превышает 4,9% общего количества гормонов, выводимых с мочой.

Таблица 37

Экскреция тетрагидропроизводных кортизола и кортизона с мочой в различные возрастные периоды (по нашим данным)

Возраст	Тетрагидрокортизол		Тетрагидрокортизон	
	колебания (в мкг/24 часа)	среднее	колебания (в мкг/24 часа)	среднее
1 сутки		Около 3	8—12	10
2 суток	11—25	17	39—83	54
3—6 суток	7—28	21	20—61	48
7—12 »	23—56	41	135—314	196
2 недели — 2 месяца	85—123	109	180—353	314
2—5 лет	222—299	272	525—643	638
5—8 »	382—413	407	629—961	867
8—10 »	403—445	420	986—1 066	1 008
10—14 »	504—576	538	1 329—1 557	1 462

Аналогичные данные были получены Л. П. Гаврюшовой (1965).

Как видно из данных табл. 37, с возрастом количество выводимых стероидов увеличивается. Однако если привести суточную экскрецию к стандартной поверхности тела 1,73 м², то окажется, что как у маленьких (кроме периода новорожденности), так и у более старших детей выведение кортикостероидов с мочой мало отличается от соответствующих величин у взрослых.

Пока мы не располагаем сведениями о возрастной динамике уровня минералокортикоидов в крови и моче, так как еще нет приемлемого метода их количественного определения в малых объемах биологических жидкостей. В отношении суточного выведения альдостерона с мочой имеются лишь единичные работы (Olivi, 1957; Labhardt, 1958). По данным Muller с соавторами (1958), экскреция альдостерона в периоде новорожденности составляет 0,3—2,3 мкг за 48 часов. У детей старшего возраста суточная экскреция альдостерона приравнивается к соответствующим величинам у взрослых — 8—10 мкг за 24 часа. По данным нашей лаборатории, экскреция альдостерона у здоровых детей составила 4,6 мкг/м² за 24 часа.

5. Суточный ритм некоторых функций коры надпочечников и почек

Существуют особые закономерности регуляции гомеостазиса, среди которых большое значение имеет суточная периодичность различных физиологических функций организма. За последние годы получены новые данные о суточных колебаниях в деятельности ряда эндокринных желез (Б. С. Касавина и Ю. А. Романов, 1966). Исследования суточного ритма секреции кортикостероидов, их содержания в плазме крови и моче показали, что максимальная активность коры надпочечников приходится на ранние утренние часы, наибольшая экскреция 17-гидроксистероидов с мочой отмечается в период от 8 до 12 часов дня (М. А. Алекперов), при этом ритм выведения стероидных гормонов через почки несколько отстает во времени от колебания уровня стероидов в крови, а последний — от активности аденогипофиза. Суточный ритм экскреции минералокортикоидов имеет противоположную направленность—в утренние часы выведение альдо-

стерона незначительно, в вечерние и ночные часы оно резко возрастает.

В настоящее время установлено также существование суточной периодичности ряда функций почек (А. К. Машкеев, Ю. Е. Вельтищев, Г. С. Чудновский, Brod). Величина клубочковой фильтрации в ночные часы снижается в среднем на 20%, в еще большей степени уменьшается минутный диурез в связи с усилением процессов канальцевой реабсорбции воды в ночное время.

При поражении почек воспалительным процессом обнаруживается монотонность и даже извращение суточного ритма клубочковой фильтрации, нарушение механизмов концентрации мочи, что ведет к никтурии, гипоизостенурии. Так как в физиологических условиях доказана зависимость ритма почечных функций от деятельности желез внутренней секреции, в частности надпочечников, несомненный интерес может представить выяснение этих взаимосвязей при патологии. Это тем более оправдано, что при диффузном гломерулонефрите у детей имеются широкие показания к гормональной терапии. В ряде экспериментальных работ было показано, что кортикостероиды усиливают процессы гломерулярной фильтрации, причем таким влиянием в равной мере обладают как глюко-, так и минералокортикоиды (Rusznjak, Földi, Szabo). Не подлежит сомнению также значительная роль кортикостероидов в процессах канальцевой реабсорбции электролитов и воды.

Согласно полученным нами данным (Ю. Е. Вельтищев и В. П. Лебедев, 1966), у здоровых детей максимальная экскреция кортизола, тетрагидрокортизола и тетрагидрокортизона приходится на утренние и предобеденные часы с падением к 18 часам и незначительным повышением в ночное время (соединение S). Максимальная активность 17-дезоксикортикостероидов (кортикостерон, 11-дегидрокортикостерон) отмечается в вечерние и ночные часы. При остром течении диффузного гломерулонефрита циклический характер экскреции кортикостероидов сохраняется, однако максимум экскреции сдвинут к ночному периоду суток. Параллельно этому следует ритмика клубочковой фильтрации и минутного диуреза. Длительное и тяжелое течение заболевания сопровождается резким уменьшением экскреции кортизола и продуктов его метаболизма, значительным увеличени-

ем содержания в моче кортикостерона, соединения S, ДОК. Отмечаемое у больных снижение экскреции глюкокортикоидов (17-гидроксистероидов) не может быть объяснено ограничением клубочковой фильтрации, оно свидетельствует об извращении функций коры надпочечников. Изменение суточного ритма клубочковой фильтрации соответствует тем качественным сдвигам, которые отмечены при исследовании кортикостероидов: максимум фильтрации по эндогенному креатинину отмечался в вечерние и ночные часы. Отмечается параллелизм в выведении 17-дезоксикортикостероидов и белка с мочой, что согласуется с данными Deodhar (1964): введение ДОК и альдостерона увеличивает проницаемость клубочковых мембран для белка.

Таким образом, среди причин извращения суточного ритма клубочковой фильтрации при диффузном гломерулонефрите определенное значение имеют нарушения суточной периодичности в деятельности коры надпочечников, а также нарушения биосинтеза стероидных гормонов.

С точки зрения кортикостероидной терапии эти данные представляют определенный интерес, так как указывают на необходимость имитации физиологического ритма секреции стероидов. Согласно Nichols с соавторами (1965), введение дексаметазона в вечерние часы у здоровых субъектов вело к торможению функций коры на 24 часа. При наличии состояний альдостеронизма применение антагонистов альдостерона вероятно более обосновано в вечерние и ночные часы.

6. Роль коры надпочечников в регуляции водно-солевого обмена

В 1933 г. Loeb и Atchley показали в эксперименте, что после удаления надпочечников экскреция хлористого натрия с мочой повышается. Позднее Gaudino и Levitin (1949) установили, что гормоны коры надпочечников влияют не только на выведение электролитов, но и на их распределение между клетками и внеклеточной жидкостью.

В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований в настоящее время установлено, что при недостаточности или удалении надпочечни-

ков наступают следующие изменения водно-солевого обмена:

1. Почки теряют способность реабсорбировать натрий, в результате чего происходят значительные потери этого электролита.

2. Экскреция калия уменьшается, несмотря на то что уровень его в крови повышен (Darrow с соавторами).

3. Жидкость выводится из организма медленнее, что особенно демонстративно проявляется при водной нагрузке.

4. Почечная клубочковая фильтрация падает вследствие эксикоза и уменьшения почечного плазмотока (Margitay-Becht, Gömöry, 1938).

5. В связи с нарушением фильтрационной функции почек в крови задерживаются конечные продукты обмена, развивается азотемия.

Было бы неправильным связывать все эти нарушения только с прекращением секреции минералокортикоидов. Известно, что и глюкокортикоиды влияют на водно-солевой обмен, хотя это влияние выражено и нерезко.

Сравнительные данные о влиянии кортикостероидов на обмен натрия, калия, белков, жиров и углеводов представлены в табл. 38.

Таблица 38

Сравнительные данные о влиянии некоторых гормонов коры надпочечника и их синтетических дериватов на ретенцию натрия, выведение калия, обмен белков, жиров и углеводов и функцию аденогипофиза (Soffer с соавторами, 1961)

Препарат	Ретенция натрия	Экскреция калия	Влияние на	
			обмен белков, жиров, углеводов	подавление АКТГ-продукции
Кортизон[1] . .	1	1	1	1
Кортизол . . .	1,25	1	1,25	1,25
Преднизон . .	—	Слабо	3—5	3—5
Преднизолон .	—	»	3—5	3—5
ДОК	30—50	5	0	0
Альдостерон .	300—900	10—25	0	0
Триамсинолон .	0	—	4—6	3—5
Дексаметазон .	0	—	25—35	25—35

[1] Действие кортизона приравнено к единице.

Одним из важнейших свойств кортикостероидов является их способность усиливать процессы катаболизма белков. Распад белковых молекул влечет за собой высвобождение внутриклеточного калия, а из костей — кальция. Эти электролиты немедленно выводятся с мочой.

С другой стороны, известно, что глюкокортикоиды стимулируют процессы глюконеогенеза — образования углеводов из аминокислот, жирных кислот и т. д. Образование избытка сахара сопровождается усиленным синтезом гликогена в клетках, для которого также необходим калий. В целом глюкокортикоиды способствуют развитию дефицита калия в организме (Cort, Fencl, 1958).

Нами (Ю. Е. Вельтищев, В. А. Таболин) подчеркивалось, что при лечении токсических состояний у детей раннего возраста кортизоном нередко развиваются состояния гипокалиемии. Влияние преднизолона и преднизона на обмен калия выражено слабо, однако, по-видимому, степень этого влияния зависит от возраста. Mussa и Pavesio (1964) отметили в эксперименте, что при введении преднизолона в дозе 5 мг/кг дефицит калия особенно отчетливо проявлялся у молодых животных, потери калия у них в 4 раза превышали потери у взрослых животных.

Глюкокортикоиды способствуют инактивации антидиуретического гормона в печени, что приобретает особое значение в условиях патологии (отечный синдром).

Влияние глюкокортикоидов на обмен натрия еще окончательно не выяснено. По Woodbury (1950), под воздействием гормонов этого типа выявляется тенденция к нормализации уровня натрия в сыворотке крови независимо от того, в каком направлении его концентрация была изменена до назначения препарата. С другой стороны, существует много наблюдений, согласно которым гидрокортизон и кортизон способствуют задержке натрия и воды, что ведет даже к развитию отеков, однако при дальнейшем введении гормонов отеки исчезают. По Souchon (1956), влияние АКТГ и глюкокортикоидов на обменные процессы заключается во временной задержке воды и солей натрия, в усилении экскреции калия и фосфатов. Schreiter (1962), изучая влияние преднизона на объем внеклеточной жидкости у детей, больных ревматизмом, установил, что при дозе более 1 мг/кг инулиновое пространство (объем распределения инулина) увели-

чивается, если лечение продолжается свыше 1 недели. Gaudino и Levitin (1949) отметили также нарастание объема внутриклеточной жидкости. В то же время установлено, что при продолжении терапии глюкокортикоидами до 3—4-й недели наступает переломный момент, после которого экскреция воды и натрия почками значительно возрастает.

Аналогичное влияние на водно-солевой обмен оказывает адренокортикотропный гормон.

В целом можно сделать заключение, что в физиологических количествах, которые в норме вырабатываются надпочечниками, глюкокортикоиды мало влияют на обмен воды и солей. Терапевтические дозы способствуют развитию транзиторной задержки воды и солей, которая, как показывает клинический опыт, во многом зависит от дозы вводимых препаратов и от исходного состояния больных (состояние гидратации тканей, функции печени, предшествующие потери электролитов).

Среди известных в настоящее время стероидных гормонов альдостерон обладает наиболее выраженным влиянием на водно-минеральный обмен. Основным проявлением его действия является усиленная реабсорбция натрия: альдостерон тормозит его выведение почками, кишечником, слюнными и потовыми железами. В то же время под влиянием этого гормона усиливается выведение калия и ионов водорода. Однако последний эффект выражен слабее, чем способность к задержке натрия: на реабсорбцию натрия в канальцевом аппарате почек альдостерон влияет в 30—50 раз активнее, чем дезоксикортикостеронацетат, тогда как в отношении экскреции калия альдостерон лишь в 5 раз превышает активность ДОК (Siegenthaler, 1961).

Присутствие альдостерона в крови, протекающей через почки, обусловливает повышение реабсорбции натрия главным образом в дистальном канальце нефрона, однако имеются указания, что точкой приложения действия альдостерона является и проксимальный каналец (Bartter, 1956).

При гиперсекреции альдостерона содержание натрия во внеклеточной жидкости повышается, развивается отрицательный калиевый баланс и сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону алкалоза. Наоборот, угнетение секреции сопровождается снижением содержания

натрия во внеклеточной жидкости, положительным балансом калия и ацидозом. Влияние альдостерона на обмен воды носит косвенный характер и связано главным образом с повышением содержания натрия в плазме.

Многочисленными исследованиями последних лет в значительной мере поколеблено мнение о том, что решающую роль для секреции альдостерона играет содержание натрия в организме. В настоящее время установлена зависимость секреции альдостерона от целого ряда факторов — содержания калия в организме, секреции АКТГ и нейросекреции диэнцефальной области. Появились новые и убедительные данные о значительной роли прессорных почечных субстанций (ренина).

Помимо альдостерона, обусловливающего задержку натрия в организме, кора надпочечников секретирует определенные количества прогестерона и 17-оксипрогестерона, повышающих выведение натрия с мочой. При некоторых заболеваниях, например при адреногенитальном синдроме, повышенная продукция этих гормонов может вести к значительным потерям соли с развитием обезвоживания и выраженной недостаточности периферического кровообращения. На выведение йонов калия эти гормоны влияния не оказывают.

Как указывалось в предыдущих главах, повышение осмотического давления во внеклеточной жидкости, обусловленное реабсорбцией натрия в почечных канальцах, приводит в действие систему: осморецепторы — гипоталамус — гипофиз — почки.

В связи с возрастанием нейросекреции и продукцией антидиуретического гормона на каждый миллиэквивалент натрия в почках реабсорбируется соответствующее количество воды, при этом осмотическое давление жидких сред нормализуется и, таким образом, их качественный состав сохраняется постоянным.

Влияние на водно-солевой обмен гормонов мозгового вещества надпочечников, в частности адреналина, обусловлено в основном теми изменениями сосудистого тонуса и артериального давления, которые вызываются этими соединениями.

Мобилизация депонированной крови, учащение ритма сердечных сокращений, повышение кровяного давления, увеличение общего кровотока и избирательное сужение выносящих сосудов почек — все эти факторы способству-

ют повышению величины клубочковой почечной фильтрации. Несомненное значение для выведения и распределения воды в организме имеют такие влияния активных катехоламинов, как усиление внешнего дыхания, связанное с расширением бронхов, распад гликогена в печени и скелетной мускулатуре с высвобождением энергии. Адреналин, по-видимому, сенсибилизирует канальцы почек по отношению к кортикостероидам (Б. А. Пахмурный, 1965). Реабсорбция воды в почечных канальцах сначала усиливается, а затем уменьшается. Földi и Szabo отмечают снижение экскреции натрия и хлора после введения адреналина.

7. Адреногенитальный синдром с потерей соли

При врожденном адреногенитальном синдроме в периоде новорожденности могут возникнуть очень тяжелые расстройства водно-солевого обмена. За последние годы было установлено, что адреногенитальный синдром не является редким заболеванием: по данным Prader, его частота в Швейцарии (Цюрих) составляет 1 на 5041 родившегося. С другой стороны, выяснилось существование различных форм этого синдрома (Е. Н. Тер-Григорова, Р. В. Громова, Л. П. Гаврюшова, 1962; М. А. Жуковский, 1965; Schreier, 1962; Bierich, 1958). Различают неосложненный адреногенитальный синдром, адреногенитальный синдром с потерей солей и с гипертензией.

Общей чертой всех разновидностей адреногенитального синдрома является повышенная продукция андрогенных гормонов, которая начинается еще во внутриутробном периоде и ведет к вирилизации, в связи с которой у девочек строение наружных половых органов приобретает сходство с мужским типом (женский псевдогермафродитизм), а у мальчиков обычно на 2-м году жизни развиваются признаки преждевременного полового созревания. Анаболическое влияние андрогенов способствует ускоренному физическому развитию детей (большой рост, мощная мускулатура), однако ускоренные процессы окостенения приводят к тому, что после 10—13 лет дети начинают отставать в росте, отмечается мужской тип оволосения (рост бороды и пр.). Андрогенные гормоны оказывают тормозящее действие на секрецию гипофизом

гонадотропина, в связи с чем развитие половых желез запаздывает (гипогонадизм), грудные железы у девочек не развиваются.

С точки зрения патологии водно-солевого обмена наибольший интерес представляет другая форма адреногенитального синдрома — адреногенитальный синдром с потерей солей, дискортицизм, адреналовая интоксикация, синдром Дебре—Фибигера. По Wilkins, синдром потери солей наблюдается у $^1/_3$ детей с врожденным андреногенитальным синдромом.

Для своевременной диагностики врожденного адреногенитального синдрома чрезвычайно важны сведения семейного анамнеза (рождение детей с аналогичным заболеванием).

Заболевание начинается в первые дни и недели жизни, редко после 5-й недели. Ребенок отказывается от груди, начинается упорная рвота, у многих детей стул становится жидким, учащенным. Рвота фонтаном изо дня в день усиливается. Присоединение признаков эксикоза делает клиническую картину весьма сходной с клиникой пилоростеноза. Известны случаи, когда дети с врожденным адреногенитальным синдромом подвергались оперативному вмешательству, однако гипертрофия привратника у них не обнаруживалась. Присоединение инфекции обычно ведет к кризам, напоминающим таковые при болезни Аддисона,— эксикоз, цианоз, потеря сознания, расстройства сердечного ритма, судороги. Эти кризы зачастую заканчиваются летальным исходом. Так как у мальчиков при рождении обычно не наблюдается изменений наружных половых органов (макрогенитосомия развивается позднее), то не удивительно, что правильный диагноз ставился до тех пор чаще у девочек, у которых уже к моменту рождения имеется гипертрофия клитора, больших половых губ и другие признаки вирилизации. При исследовании плазмы крови обнаруживается снижение щелочных резервов (ацидоз).

Напомним, что при гипертрофическом пилоростенозе развивается гипохлоремический алкалоз.

Так как у новорожденных вообще существует тенденция к гиперкалиемии (18—26 мг%, по нашим данным, или 4,5—6,5 м-экв/л), то большее диагностическое значение следует придавать исследованию натрия, хлора и щелочных резервов.

Среди 6 наблюдавшихся нами детей с врожденным адреногенитальным синдромом (синдром Дебре—Фибигера) повышение уровня калия до 7,5 м-экв/л было отмечено у трех, тогда как гипонатриемия (ниже 135 м-экв/л) была выражена у всех, причем у одного ребенка уровень натрия в сыворотке составил всего 109 м-экв/л. Несмотря на низкое содержание натрия и хлора в сыворотке крови, экскреция этих электролитов с мочой



Рис. 16. Огромные размеры надпочечников у ребенка, погибшего при тяжелом кризе (адреногенитальный синдром).

увеличена, так же как и выведение 17-кетостероидов. Еще одним признаком, свидетельствующим о выпадении глюкокортикоидной функции надпочечников, является гипогликемия (сахар крови 50 мг% и ниже). На электрокардиограмме иногда обнаруживаются признаки гиперкалиемии: уплощенный зубец *P*, уширенный комплекс *QRS* и высокий, острый зубец *T*.

При отсутствии соответствующей терапии большинство детей погибает в течение первых 6 месяцев жизни (Iversen). Если с помощью комплексной — регидратационной и гормональной — терапии удается ликвидировать синдром потери солей, прогноз не всегда бывает благоприятным: описаны случаи внезапной смерти больных в более старшем возрасте. На секции у погибших детей обращают на себя внимание резко увеличенные размеры надпочечников (рис. 16).

При своевременно начатой терапии и постоянном клинико-биохимическом контроле у детей с врожденной недостаточностью надпочечников удается предупредить развитие «кризов», сопровождающихся расстройствами водно-солевого обмена, явлениями токсикоза и обезвоживания. В качестве примера, иллюстрирующего врожденную гиперплазию коры надпочечников (адреногенитальный синдром) приводим выписку из истории болезни.

Саша Ч. родился 6/IX 1966 г. от третьей беременности у здоровых родителей. Отцу 26 лет, матери 29 лет. Две предыдущие беременности закончились физиологическими родами. Первый ребенок умер в возрасте 2 месяцев; предположительный диагноз — сепсис. Второй ребенок умер на третьем месяце жизни; подозревалась дизентерия. По словам матери, оба ребенка не прибавляли в весе с первых дней жизни. Третья беременность протекала без особенностей, роды в срок, нормальные. Вес ребенка при рождении 3300 г, длина 53 см, закричал сразу. При первичном осмотре было отмечено неправильное развитие половых органов: большой клитор, увеличенные половые губы. К груди приложен на 2-е сутки, сосал активно, однако вес снижался.

На 11-й день жизни ребенок стал беспокойным, плохо сосал, появилась рвота, температура повысилась до 38°, была диагностирована пневмония. Анализ крови от 17/IX: Hb 18,4 г%, эр. 4 815 000, цветной показатель 1,1, л. 7875, э. 4%, н. 54%, э. 2%, лимф. 30%, мон. 14%; РОЭ 18 мм в час. Содержание билирубина в сыворотке крови составляло 0,62 мг%, суточная экскреция 17-кетостероидов достигала 3 мг, что превышало средние нормальные показатели (0,5 мг за 24 часа по Касаткиной).

На 7-й день заболевания в комплекс лечения был включен преднизолон по 10 мг в сутки. Через 2 недели состояние значительно улучшилось, стал увеличиваться вес. Ребенок был консультирован сотрудниками кафедры госпитальной педиатрии II Московского медицинского института. Заподозрен адреногенитальный синдром, в связи с чем лечение преднизолоном было продолжено и дополнительно назначен дезоксикортикостерон по 1—2 мг в сутки. Общее состояние ребенка улучшалось: за 20 дней прибавка в весе составила 600 г. После выписки из больницы постоянно получал преднизолон внутрь по 10 мг в сутки, дезоксикортикостерон курсами по 7—10 дней в суточной дозе 1—2 мг. Состояние оставалось удовлетворительным до 6/XI, когда повысилась температура, появились цианоз, кашель, рвота.

9/XI ребенок поступил в отделение патологии новорожденных детей Детской больницы № 13 имени Н. Ф. Филатова в крайне тяжелом состоянии с выраженными проявлениями пневмонии и дегидратации. Вес ребенка 3400 г. Обращал на себя внимание внешний вид наружных половых органов: клитор был увеличен до размеров нормального полового члена и внешне был таким, как при гипоспадии мальчиков. Большие половые губы увеличены. Яички при пальпации половых губ и по ходу пахового канала не обнаружены. Анализ крови от 10/XI: Hb 75 единиц, эр. 4 430 000, л. 19 000, п. 4%, с. 66%, э. 0,5%, лимф. 19%, мон. 10%; РОЭ 20 мм в час. Биохимическое ис-

следование крови: общий белок 7,59%, альбумины 51,02%, глобулины: α_1 7,02%, α_2 17,08%, β 10,3%, γ 14,4%. Содержание калия в сыворотке составило 8 м-экв/л, натрия — 129 м-экв/л (гиперкалиемия и гипонатриемия).

Чрезвычайно интересные данные были получены при исследовании кортикостероидного профиля мочи методом тонкослойной хроматографии. В моче не были обнаружены кортизол, кортизон и продукты их метаболизма (тетрагидрокортизол и тетрагидрокортизон). Наибольшим было содержание в моче 11-дезоксистероидов, особенно вещества S и соединения с подвижностью дезоксикортикостерона. Следует отметить, что на хроматограмме были выявлены кортикостерон, соединение А и их тетрагидроформы.

После того как ребенку был назначен гидрокортизон, хроматограмма мочи позволила выявить продукты его метаболизма в виде кортизона, тетрагидрокортизона и тетрагидрокортизола, а также подавление эндогенной стимуляции АКТГ, на что указывало значительное уменьшение фракции 11-дезоксикортикостероидов.

Клинический диагноз: адреногенитальный синдром, псевдогермафродитизм, двусторонняя мелкоочаговая пневмония, гипотрофия I степени

Проводилось комплексное лечение антибиотиками, глюкокортикоидными препаратами (преднизолон, гидрокортизон). Внутривенно и перорально вводили изотонический раствор хлористого натрия. Больной получал комплекс витаминов, сердечные средства. Несмотря на терапию, состояние не улучшалось, и 12/XI ребенок умер.

Патологоанатомический диагноз: адреногенитальный синдром, гиперплазия коры надпочечников, женский псевдогермафродитизм, крупноочаговая катаральная пневмония, эмфизема легких, истощение.

Таким образом, у девочки имелась врожденная энзимопатия в системе 11-гидроксилазы коры надпочечников. Отсутствие секреции кортизола послужило стимулом для повышения активности аденогипофиза и усиления процессов биосинтеза в коре надпочечников с образованием больших количеств стероидов, обладающих андрогенной активностью. Повышенная продукция андрогенных гормонов еще во внутриутробном периоде привела к вирилизации с изменением наружных половых органов, которые приобрели сходство с мужским типом.

При исследовании экскреции кортикостероидов у родителей ребенка в моче отца было найдено увеличение фракций, располагающихся на хроматограмме в зоне соединения и ДОК. Подобного рода изменения были обнаружены у отца другого наблюдаемого нами ребенка. Представленную энзимопатию следует рассматривать как наследственную, передающуюся по рецессивному типу.

Патогенез врожденного адреногенитального синдрома в настоящее время представляется достаточно ясным и связывается с наследственным дефектом в ферментных системах, обеспечивающих биосинтез кортикостероидов.

При простой форме адреногенитального синдрома нарушено гидроксилирование в 21-м положении углеродного атома, в связи с чем извращается синтез гидрокор-

тизона. Вследстие этого секреция кортикотропина усиливается и гиперплазированная кора продуцирует большое количество 17-оксипрогестерона, который в дальнейшем преобразуется в андрогенные стероиды.

Недостаток 11-β-гидроксилазы в конечном итоге ведет к развитию гипертензионного синдрома, при котором гиперплазированная кора выбрасывает значительные количества соединения S (17-окси-11-дезоксикортикостерон) и ДОК (Bongiovani, 1955). Эти стероиды оказывают выраженное влияние на уровень артериального давления.

Возникновение «синдрома потери солей» ранее объяснялось нарушением синтеза минералокортикоидов. Однако специальные исследования показали, что экскреция альдостерона при этом синдроме не уменьшена, а, наоборот, нормальна или даже увеличена (Э. П. Касаткина и Ф. М. Эгарт, 1965; Prader, Spahr, Neher, 1959). Считается, что потери солей связаны не с нарушением синтеза минералокортикоидов, а с влиянием зависимости от АКТГ фактора диуреза натрия. Neher с соавторами выделили из мочи больных соединение — 16-α-гидроксипрогестерон, которое в эксперименте на животном вызывает усиление экскреции натрия. Однако при введении этого препарата людям натриурез не наблюдался.

Лечение адреногенитального синдрома с потерей солей заключается в энтеральном и парентеральном введении хлористого натрия (физиологический раствор NaCl до 100 мл/кг или 1—7 г в сутки). Целесообразно часть дефицита компенсировать введением лимоннокислого натрия. В период кризов показано введение ДОКА (2 мг ежедневно), причем лечение целесообразно проводить не только под клиническим, но и под биохимическим контролем (весовая кривая, признаки эксикоза, содержание натрия, калия, хлора в сыворотке). Хорошие результаты были получены от перорального применения препаратов альдостерона. Целесообразно также применение кортизона и гидрокортизона, которые назначаются на длительный период (месяцы и даже годы). С одной стороны, эти препараты являются средствами заместительной терапии, с другой — они подавляют излишнюю продукцию АКТГ, в связи с чем уменьшается секреция андрогенов и признаки вирилизации не прогрессируют (Wilkins).

При дифференциальной диагностике врожденной гиперплазии надпочечников необходимо иметь в виду, что явления вирилизации могут быть связаны также с наследственными аномалиями набора половых хромосом.

Болезнь Аддисона, синдром Конна, болезнь Иценко—Кушинга в детском возрасте встречаются очень редко. В связи с этим за последние годы прибавилось мало нового о состоянии водно-солевого обмена при первичных поражениях (опухолях или атрофии) надпочечников. А повторять уже известные сведения вряд ли будет целесообразно.

Глава VIII

ТОКСИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

1. Клинические формы токсикоза

При токсических состояниях у ребенка раннего возраста, как ни при каком другом заболевании, выражена общая реакция организма на патологический процесс (Г. Н. Сперанский, М. С. Маслов, Н. И. Нисевич, М. Е. Сухарева и др.). Едва ли можно указать такие органы и системы организма ребенка, деятельность которых не подвергалась бы при этом серьезным изменениям. Это наглядно представлено в схеме Fanconi (приводится с некоторыми изменениями).

1. Нервные нарушения:
   а) общее возбуждение, моторное и психическое беспокойство, судороги;
   б) угнетение сознания: сомнолентность, сопор, кома.
2. Нарушения терморегуляции:
   а) лихорадка;
   б) гипотермия, характерная для состояний коллапса.
3. Расстройства кровообращения:
   а) сердечная (и коронарная) недостаточность — тахикардия, изменения электрокардиограммы, глухость тонов;
   б) сосудистая недостаточность — снижение артериального давления, бледность, цианоз.
4. Нарушения дыхания:
   а) одышка (гипервентиляция);
   б) глубокое токсическое дыхание (ацидоз).
5. Нарушение функций желудочно-кишечного тракта:
   а) понос и рвота;
   б) парез кишечника, метеоризм, паралитическая непроходимость.
6. Расстройства обмена веществ:
   а) обезвоживание и дефицит солей;
   б) отек и набухание, дегенеративные изменения паренхиматозных органов.
7. Нарушение функции почек:

а) азотемия;

б) олигурия, протеинурия, глюкозурия.

8. Гематологические сдвиги (относительный, а в большинстве случаев и абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз).

Среди всех этих симптомов на первом плане оказываются признаки глубокого расстройства функций центральной нервной системы и прежде всего нарушение сознания, степень которого варьирует от легкой сомнолентности до глубокого сопора и комы (Г. А. Николаев). Ряд неврологических симптомов, наблюдаемый при токсикозе, дал основание Н. Ф. Филатову говорить об остром гидроцефалоиде, сопровождающем «детскую холеру», а Marquezy и Debray—об энцефалитическом синдроме. О поражении нервной системы свидетельствует нарушенная моторика: беспорядочные и замедленные движения, автоматические движения пальцев рук, жевательных мышц, косоглазие, судороги, позы фехтовальщика или боксера.

Вторым кардинальным признаком токсического синдрома являются расстройства кровообращения, которые проявляются целым рядом объективных признаков: холодная бледная или серо-цианотическая кожа, частый малый пульс, глухие тоны сердца.

Клинические проявления нарушенного обмена вещества (обезвоживание, ацидоз и т. д.) бывают столь ярко выражены, что возникает необходимость отнести их к категории основных признаков токсического состояния. Особенно часто в раннем детском возрасте встречается состояние токсикоза с обезвоживанием, но нередко признаки эксикоза бывают выражены слабо или отсутствуют совсем. И в этих случаях при более глубоком обследовании обнаруживаются тяжелые нарушения межуточного обмена, ведущие к клеточной гипергидратации, изменению осмотического давления жидкостей, отеку и набуханию клеток мозга, миокарда, печени.

Следовательно, как клинический синдром токсикоз характеризуется: 1) нарушениями со стороны центральной нервной системы; 2) сердечно-сосудистыми нарушениями; 3) расстройствами обмена, которые в большинстве случаев выражаются признаками обезвоживания. Эта клиническая триада может возникнуть при самых различных заболеваниях, однако по частоте на первое место следует поставить желудочно-кишечные заболе-

вания инфекционной природы: дизентерию, колиэнтериты, стафилококковые энтериты, сальмонеллез. С токсикозом нередко протекают респираторные вирусные инфекции, пневмонии, отиты, заболевания нервной системы.

Токсические состояния наблюдаются и при некоторых заболеваниях, не связанных с первичной инфекцией (токсическая диспепсия, врожденный адреногенитальный синдром, врожденные аномалии обмена—галактоземия, фруктоземия, синдром Лайтвуда-Олбрайта). Положение осложняется тем, что почти неизбежным атрибутом так называемых парентеральных токсикозов у маленьких детей являются понос и рвота.

У 140 детей, наблюдавшихся нами в Детской больнице имени Дзержинского, с токсическим синдромом протекали следующие заболевания: дизентерия — у 28, колиэнтериты — у 24, кишечная инфекция невыясненной (вирусной?) этиологии — у 18, сальмонеллез — у 2, стафилококковый энтерит — у 2, острые респираторные вирусные инфекции — у 34, отиты, антриты — у 16, сепсис — у 8, диспепсия — у 4, недостаточность надпочечников (врожденный адреногенитальный синдром) — у 3, цитомегалическая болезнь—у 1, менингит—у 1 ребенка.

Отсюда видно, что педиатру нередко приходится приложить колоссальные усилия, чтобы выяснить этиологию основного заболевания, вызвавшего токсикоз. В поздних стадиях и особенно при развитии сосудистого коллапса клинические проявления токсического синдрома характеризуются большим сходством независимо от механизма их возникновения (Э. Полячек). Помимо этого, чем моложе ребенок, тем менее выражены в клинической картине токсикоза специфические признаки заболевания, вызвавшего интоксикацию (М. Е. Сухарева, Н. И. Нисевич, А. Г. Аванесова и др.).

Нельзя не согласиться с мнением Керпель-Фрониуса, согласно которому глубоко укоренившееся в педиатрии понятие «токсикоз» больше не удовлетворяет требованиям терапии. В связи с этим назрела необходимость выделить различные формы токсикозов. В 1934 г. Г. Н. Сперанский наряду с кишечными предложил различать и парентеральные токсикозы. Однако в последующие десятилетия появились описания ряда новых проявлений интоксикации. Керпель-Фрониус делит токсиче-

ские состояния у детей раннего возраста на четыре группы: 1) злокачественный гипертермический синдром, 2) первичная сердечная недостаточность, 3) токсикоз с обезвоживанием, 4) гипервентиляционный синдром. П. Г. Кишш говорит о двух разновидностях токсикоза у детей: гипермотильной и сопорозно-коматозной форме. Более удобной с практической точки зрения является классификация Levesque. Последний различает у ребенка раннего возраста нейротоксикоз, для которого характерны тяжелые нарушения со стороны центральной нервной системы при отсутствии признаков обезвоживания, и состояния острой дегидратации.

Еще раньше А. А. Колтыпин предлагал различать две разновидности инфекционных токсикозов. При одной из них главный удар падает на симпатико-адреналовый аппарат, в связи с раздражением которого возникает ряд явлений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. При другом виде токсикоза с самого начала выявляются симптомы раздражения парасимпатического отдела нервной системы, причем в первую очередь страдают легкие и пищеварительный тракт. Анализируя течение дизентерии у детей, А. А. Колтыпин различал начальный и вторичный токсикоз. Нетрудно заметить, что классификация Levesque и А. А. Колтыпина построены по общему принципу. Для начального инфекционного токсикоза (А. А. Колтыпин) или нейротоксикоза Levesque характерно отсутствие явлений обезвоживания, но оно рассматривается как обязательный признак при токсикозе с дегидратацией (Levesque) или вторичном дизентерийном токсикозе (А. А. Колтыпин).

Таким образом, среди токсических состояний, встречающихся в раннем детском возрасте, можно выделить две основные формы: токсикоз с обезвоживанием и нейротоксический синдром (рис. 17 и 18). Чтобы подчеркнуть свою приверженность неврогенной теории патогенеза токсикоза, многие авторы называют нейротоксикозом любые проявления интоксикации у маленького ребенка.

Действительно, основой развития любого токсического состояния служат расстройства нервной регуляции обмена и деятельности внутренних органов, однако едва ли педиатрическая литература нуждается в накоплении новых синонимов. Необходимость выделения различных форм токсикоза существует лишь в раннем дет-

ском возрасте, так как состояние дегидратации при заболеваниях старших детей — явление исключительно редкое и «нейротоксикоз» (начальный инфекционный токсикоз, энцефалитические реакции, гипертоксической синдром) становится единственным проявлением тяжелой интоксикации. Но применительно к патологии раннего возраста понятия нейротоксикоз и токсикоз с эксикозом должны иметь различный смысл, несмотря на то что в патогенезе обоих состояний ведущая роль принадлежит нарушениям функций нервной системы.

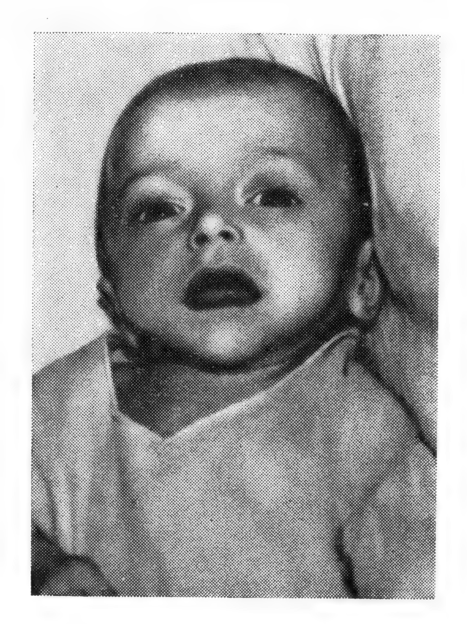


Рис. 17. Токсикоз с эксикозом.

Тяжесть клинической картины токсикоза с эксикозом в первую очередь определяется глубиной поражения регуляторных механизмов и прежде всего нейро-эндокринной системы. Наряду с этим огромное значение имеет степень дефицита воды и солей, а также развитие гипотрофии или наслоение септического компонента на основное заболевание. С этой точки зрения вполне оправданы попытки выделить различные фазы в течении токсикоза с обезвоживанием. М. С. Маслов указывает, что в начальной стадии токсического синдрома существует кратковременная фаза повышения возбудимости коры мозга, что выражается преимущественно моторным возбуждением. Болгарские авторы (Л. Рачев и др.) определяют эту фазу как субтоксикоз, подразделяя его на две степени. С этим определением едва ли можно согласиться, так как при внимательном наблюдении за ребенком удается отметить, что периоды возбуждения, как правило, чередуются с состояниями «неестественного

спокойствия». У многих детей эта фаза вообще отсутствует, кроме того, успокаивающий термин субтоксикоз позволяет искать более простые, нетрудоемкие методы лечения, которые не ликвидируют угрозы шока.

Следует полностью согласиться с Э. И. Фридманом в том, что токсикоз с эксикозом протекает в две фазы.

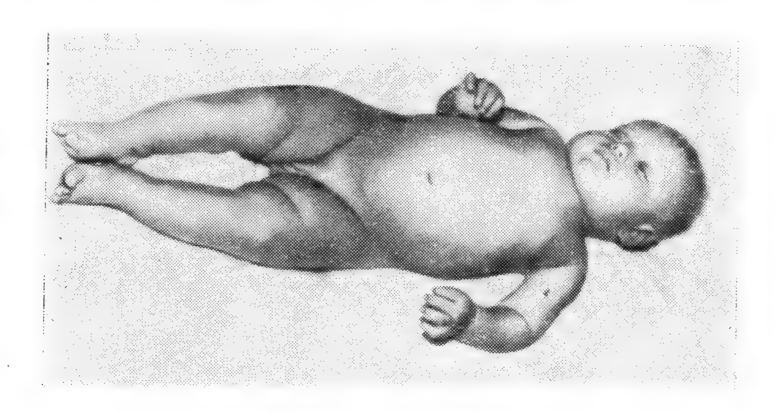


Рис. 18. Нейротоксический синдром.

Первая фаза — гиперкинетическая (или ирритативная по терминологии, принятой в клинике Г. Н. Сперанского). Она наблюдается главным образом у детей-эйтрофиков старше 3—4 месяцев и характеризуется общим возбуждением, моторным и психическим беспокойством ребенка.

Уже в этой фазе отчетливо выражены явления обезвоживания (запавший родничок, снижение тургора тканей и т. д.), отмечается тахикардия, изменения тонов сердца, уменьшение наполнения пульса, хотя артериальное давление может быть высоким. Вторая фаза — сопорозно-адинамическая. Ее возникновение значительно ухудшает прогноз заболевания, ибо в этой фазе имеет место глубокое угнетение сознания и всех регуляторных функций организма.

В ряде случаев, особенно при затяжном течении основного заболевания, вследствие понижения иммунитета в патогенных возбудителей превращаются «микробы выхода» (microbes de sortie), вызывая пневмонию, оти-

ты, антриты, пиурию (пиелонефриты). Речь идет в таких случаях о токсико-септических состояниях (септическое кольцо по Г. Н. Сперанскому).

Состояния пониженной иммунобиологической реактивности у новорожденных и детей первых месяцев жизни являются причиной того, что целый ряд инфекций (в том числе желудочно-кишечные заболевания) в этом возрасте протекает по септическому типу (Е. И. Семенова, И. А. Штерн, Б. Ф. Шаган и др.).

При затяжном течении основного заболевания (дизентерия) нередко развивается токсико-дистрофическое состояние (В. Г. Балабан, Е. Н. Хохол). Для этого состояния характерна низкая пищевая толерантность, признаки токсикоза несколько смягчаются, организм ребенка в известной мере адаптируется к тяжелым нарушениям обмена и кровообращения, но к признакам обезвоживания присоединяются явления глубокой дистрофии. Сознание угнетено, но нередко кома развивается лишь в терминальных фазах. Кривая веса плоская, анорексия и рвота препятствуют выведению ребенка из тяжелого состояния. Нередко обнаруживаются отеки, склерема; мышцы восковидны, тонус их повышен. Ликвидировать такие состояния значительно сложнее, и летальные исходы чаще наступают именно при развитии поздних фаз токсического синдрома. Современная клиника располагает всеми средствами для того, чтобы не допустить их развития.

Таким образом, как клинический синдром токсикоз проявляется у маленького ребенка в следующих формах:

1. Нейротоксикоз (или нейротоксический синдром, токсикоз без эксикоза).
2. Токсикоз с обезвоживанием:
а) ирритативная фаза;
б) сопорозно-адинамическая фаза;
в) токсико-септическое состояние;
г) токсико-дистрофическое состояние.

В раннем детском возрасте особенно часто приходится встречаться с токсическим синдромом, протекающим с эксикозом, причем, почти как правило, дети поступают в клинику в сопорозно-адинамической фазе. В связи с этим как патогенез интоксикации, так и состояние обмена у таких детей изучены лучше, чем при «поздних» фазах токсикоза с эксикозом или нейротоксикоза.

2. Роль нарушений водно-солевого обмена в патогенезе токсикоза с обезвоживанием

Расстройства пищеварения алиментарной и инфекционной природы особенно часто сопровождаются токсикозом и обезвоживанием. Поэтому теория бактериальной и алиментарной интоксикации, связанной с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, является одной из первых теорий, объясняющих генез токсического синдрома. Она не потеряла своего значения и в настоящее время, хотя теперь известно, что интоксикацией не ограничивается сложный механизм развития токсического состояния.

Значение фактора интоксикации в патогенезе токсических состояний было подчеркнуто в ряде исследований. П. В. Богопольская показала, что сыворотка, ликвор и моча детей, страдающих токсическими формами желудочно-кишечных заболеваний, вызывают экспериментальный токсикоз у мышей. По данным Л. Рачева с соавторами, фильтраты кала и сыворотка здоровых детей или детей, страдающих легкими диспепсиями, при введении животным вызывают незначительные нарушения общего состояния, тогда как введение тех же материалов, взятых от больных с токсикозом, ведет к жировой дистрофии печени, отеку мозга и другим изменениям. Токсины и токсические продукты действуют на нервную систему различными путями. С одной стороны, это воздействие на важнейшие центры нервной регуляции. Токсические вещества, образующиеся в кишечнике, при кормлении ребенка пищей, не соответствующей его возрасту, или инфицированной пищей, проникают через кишечный, печеночный и гематоэнцефалический барьеры, обусловливают нарушения его проницаемости, ведут к непосредственному поражению нервных центров. Однако эти механизмы приобретают значение главным образом в более поздних периодах токсикоза. Ряд нервных и обменных нарушений при токсикозе возникает рефлекторным путем еще до поражения центров нервной системы и является результатом раздражения периферических нервных окончаний токсинами и токсическими продуктами. Защитные реакции у маленького ребенка на определенных этапах становятся недостаточными, нарушается регуляция обмена и деятельности всех систем и органов. Значение реф-

лекторных нарушений в генезе токсического синдрома было показано Stenger в эксперименте.

Действие токсических веществ на различные отделы нервной системы оказывается своего рода пусковым механизмом развития токсикоза, тогда как возможное поражение нервных центров следует рассматривать как его последствие. Однако интоксикацией далеко не исчерпывается патогенез токсикоза у детей раннего возраста. Это вытекает хотя бы из того, что проведение дезинтоксикационной терапии (чайно-водная диета, дробное кормление, глюкоза внутривенно и т. д.), а также применение антибиотиков далеко не всегда обеспечивают ликвидацию токсикоза.

Роль сердечно-сосудистых нарушений в патогенезе детской холеры подчеркивал еще Н. Ф. Филатов (1902), который писал: «Клинически детская холера выражается, как эпидемическая, чрезвычайно упорной рвотой, сильнейшим поносом и быстрым наступлением коллапса». Именно явления коллапса (похолодание конечности, малый и частый пульс, большая слабость, цианоз) отличают, по мнению Н. Ф. Филатова, «детскую холеру» (токсическое расстройство пищеварения) от простого катара желудка и кишок.

Kerpel-Fronius, Varga, Kun установили, что объем плазмы при кишечном токсикозе уменьшается в среднем на 32%. О гемоконцентрации свидетельствует также увеличение количества эритроцитов, нарастание гемоглобина и показателя гематокрита, увеличение содержания белка в сыворотке крови. И. М. Беркович находила повышение содержания белка в 70% случаев токсикоза.

В результате исследований, проведенных Керпель-Фрониусом и его сотрудниками, было установлено, что при токсическом состоянии резко, почти в 4 раза, замедляется скорость кровотока, уменьшается минутный объем крови, выбрасываемый сердцем, нарастает артерио-венозная разница в насыщении крови кислородом. Возникновение мозговых симптомов Керпель-Фрониус связывает не столько с интоксикацией, сколько с уменьшением кровоснабжения мозга и аноксией. Основываясь на своих клинических и экспериментальных исследованиях, он приходит к заключению, что токсикоз грудного ребенка следует рассматривать как синдром шока

(рис. 19). Е. Н. Хохол также указывает, что общий вид ребенка в период острого токсикоза напоминает клиническую картину шока. Расстройства гемодинамики она связывает со сгущением крови, проводя аналогию между кровопотерей и депонированием крови в кишечнике,

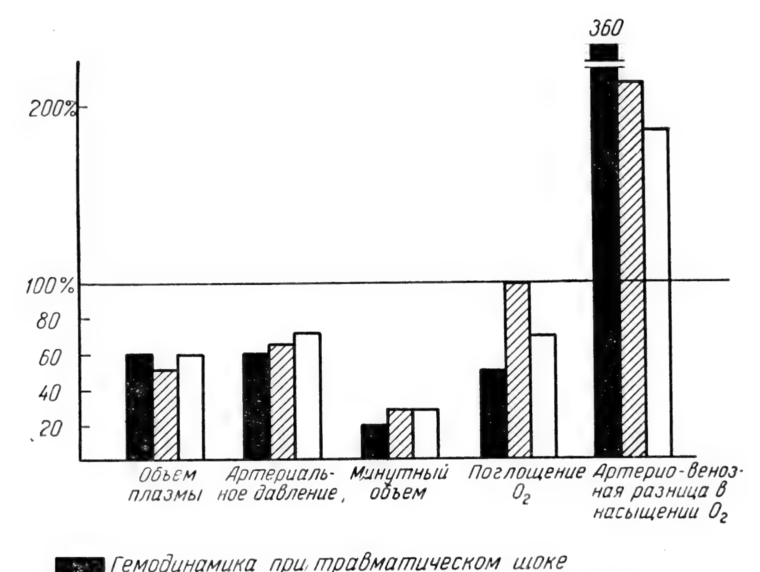


Рис. 19. Гемодинамика при травматическом шоке, экспериментальном эксикозе и токсикозе с эксикозом у ребенка (по Керпель-Фрониусу).

печени, легких, а также с изменением структуры капиллярной стенки, которая становится проницаемой для белка.

Патологическая проницаемость стенки сосудов и выход плазмы за пределы сосудистого русла считается, как и ангидремия, одним из факторов, ведущих к расстройству кровообращения. Данное явление было названо Eppinger «серозным» воспалением.

В настоящее время многие педиатры, занятые изучением токсического синдрома, рассматривают его как состояние шока, однако существуют различия во взглядах

на его происхождение. Керпель-Фрониус связывает возникновение шока с обезвоживанием, ангидремией и «серозным» воспалением.

Французские педиатры (Levesque, Chaptal, Cathala и др.) основное значение придают нейро-вегетативным нарушениям.

По Г. Н. Сперанскому, М. С. Маслову, «пусковым» механизмом развития токсикоза является нарушение нервной регуляции обмена, кровообращения и функций всех органов; в разгар же клинических проявлений синдрома основные патофизиологические изменения и клиническая картина могут трактоваться как шоковое состояние.

Многие авторы, изучавшие состояние сердечно-сосудистой системы при токсикозах у детей, в большинстве случаев находили артериальное давление повышенным (Л. К. Буцкая, А. К. Стройкова и др.).

По мнению Керпель-Фрониуса, повышенное артериальное давление, обнаруживаемое у многих детей в начале токсикоза, не противоречит теории шока: «Компенсаторные механизмы поддерживают артериальное давление на высоком уровне путем сокращения прекапиллярных артериол, тогда как кровоток и давление в капиллярах остаются низкими». Согласно данным этого автора, артериальное давление падает только при уменьшении объема крови более чем на 25%.

Степень сгущения крови не всегда определяет тяжесть токсического состояния: наблюдаются тяжелые токсикозы при умеренной ангидремии и вместе с тем резко выраженная ангидремия не всегда сопровождается проявлениями токсикоза. Так, в частности, обстоит дело при пилоростенозе (Harms, 1952). Отсутствие токсикоза у ребенка, страдающего пилоростенозом, Керпель-Фрониус связывает со снижением потребности в кислороде в голодающем организме, когда нарушенное кровообращение в состоянии обеспечить пониженную потребность тканей в кислороде. По Г. Н. Сперанскому, отсутствие клинических проявлений токсикоза при пилоростенозе и гипотрофии следует объяснить тем, что ребенок постепенно адаптируется к нарушениям гемодинамики. Однако если потребность в энергии повышена (например, при повышенной температуре, моторном возбуждении, белковой нагрузке), то гипоксия и ин-

токсикация возникают даже при умеренном нарушении кровообращения.

По Kiss, одной из причин нарушения кровообращения у ребенка может быть коронарная недостаточность в связи с воздействием токсинов на нервно-мышечный и сосудистый аппараты сердца. Еще в 1898 г. Czerny было отмечено уменьшение размеров сердца при токсических состояниях. Однако явления коронарной недостаточности редко описываются при токсикозе с обезвоживанием, при котором прежде всего страдает сосудистая система. Тем не менее А. И. Струков, а также Kiss находили у детей, погибших при явлениях кишечного токсикоза, выраженные признаки серозного миокардита — разрыхление миокарда, скопление между мышечными волокнами гемогенной прозрачной массы. В большинстве случаев отмечаются явления дистрофии и дегенерации миокарда.

Некоторые авторы считали обезвоживание (эксикоз) мозга главной причиной развития токсикоза у маленького ребенка. В частности, Marriott связывал с обезвоживанием развитие ангидремии как основной причины появления мозговых симптомов.

На основании экспериментальных исследований Керпель-Фрониус еще в 1935 г. показал, что в зависимости от содержания солей в теряемых жидкостях может наступить эксикоз с выраженным дефицитом солей и истинное обезвоживание, при котором электролиты задерживаются в организме. Позднее Marriott доказал существование двух разновидностей обезвоживания и в клинике.

Потеря больших количеств жидкости с водянистым стулом, потеря воды через легкие и кожу обусловливают развитие эксикоза со значительным повышением концентрации электролитов в крови, развивается гиперэлектролитемия, характерная для вододефицитного эксикоза. В крови при этом обнаруживается гипернатриемия (содержание натрия более 150 м-экв/л).

При желудочно-кишечных заболеваниях, сопровождающихся вододефицитным типом эксикоза, несмотря на высокий уровень электролитов в сыворотке крови, организм страдает от абсолютного недостатка солей. Эксикоз с дефицитом солей характеризуется снижением уровня электролитов в сыворотке (гипоэлектроли-

темия, гипонатриемия). Потеря эквивалентных количеств воды и солей ведет к развитию изотонического типа обезвоживания.

По Marriott, умеренная дегидратация и потеря 6 ммолей натрия на 1 кг веса (приблизительно 15% внеклеточного натрия) вызывают субъективные ощущения, напоминающие ощущения в жаркие летние дни: апатию, вялость, сонливость, отсутствие интереса к окружающему, головные боли, отсутствие аппетита.

При выраженной дегидратации с одновременной потерей 10 ммолей натрия на 1 кг веса (30% внеклеточного натрия) все эти явления усиливаются, резко нарастает общая слабость, появляется тошнота, рвота, пульс становится частым, наполнение его уменьшено, артериальное давление снижается, сухожильные рефлексы ослаблены, тургор тканей снижен. Тяжелая дегидратация (потеря 15 ммолей натрия на 1 кг веса, 45% внеклеточного натрия) характеризуется сопором или комой, явлениями сосудистого коллапса, олигурией и анурией. Средние величины потерь воды и электролитов на 1 кг веса представлены в табл. 39.

Таблица 39

Средние величины потерь важнейших электролитов и воды при различных видах обезвоживания (по Brusilov, Cooke)

Обезвоживание	Потери на 1 кг веса (в м-экв.)			
	вода	натрий	калий	хлор
Изотоническое	100—120	8—10	8—10	8—10
Вододефицитное	100—120	2—4	0—4	Избыток 2—6
Соледефицитное	100—120	10—12	8—10	10—12

Выяснение характера обезвоживания имеет огромное практическое значение, так как в зависимости от этого должна быть построена регидратационная терапия. Большую роль при этом играют результаты биохимического исследования крови, но они должны учитываться только в комплексе с данными объективного исследования ребенка.

В этой связи могут представить интерес данные о потерях воды и важнейших электролитов с жидким стулом. В физиологических условиях значение желудочно-кишечного тракта для экскреции воды и электролитов невелико, так как с каловыми массами удаляется не более 5% воды и солей и в общем балансе организма эти потери существенного значения не имеют. Однако при расстройствах пищеварения потери жидкости со стулом и рвотными массами могут принять угрожающие размеры.

По Gamble, возрастание потерь воды через желудочно-кишечный тракт грудного ребенка до 300 мл в сутки (т. е. приблизительно в 10 раз по сравнению с нормой) еще компенсируется организмом путем уменьшения экскреции мочи и неощутимого дыхания. Эксикоз не наступает до тех пор, пока прием воды и солей не сокращается до 60% нормальной суточной потребности. Таким образом, учащение стула само по себе еще не ведет к развитию дефицита, однако угроза обезвоживания становится вполне реальной, если у ребенка развивается анорексия и появляется рвота.

По сводным данным Kooh, Metcoff, обобщивших результаты собственных исследований и данные других авторов, среднее содержание электролитов и воды в «очень жидком стуле» составляет: воды 96%, натрия 58 м-экв/л, калия 44 м-экв/л, хлора 45 м-экв/л.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что, хотя содержание натрия и хлора довольно велико, суммарная концентрация катионов натрия и калия едва превышает 100 м-экв/л (сумма этих катионов в плазме равна 244 м-экв/л). Поэтому каловые массы при поносе обычно гипотоничны по отношению к плазме крови и внеклеточной жидкости, и лишь очень редко они бывают изо- или гипертоничными.

Значительное содержание калия в теряемых жидкостях служит предпосылкой для развития его дефицита у ребенка, страдающего желудочно-кишечным заболеванием. Сведения, которыми мы располагаем в отношении экскреции кальция, магния и фосфора, пока недостаточны для окончательных заключений.

Точный учет потерь воды и солей при желудочно-кишечных заболеваниях маленького ребенка осуществить

чрезвычайно трудно. Однако сведения подобного рода очень важны, так как они необходимы для разработки эффективных методов терапии.

Для того чтобы установить величину максимальных потерь, исследуют баланс воды и электролитов в период выздоровления и на основании данных об аккумуляции или ретенции воды и соли судят о масштабах потерь. Этот принцип был использован Darrow, который показал, что максимальные потери при желудочно-кишечных заболеваниях у детей составляют (в расчете на 1 кг веса): воды до 200 мл, натрия и калия до 15 м-экв., хлора 10 м-экв. В зависимости от концентрации электролитов в теряемых жидкостях, а также от деятельности почек и состояния неощутимого дыхания эти приведенные выше соотношения могут значительно варьировать, что и обусловливает развитие различных типов эксикоза.

Тщательно собранный анамнез позволяет получить ценные сведения о темпах развития токсического синдрома, о степени дефицита воды и о возможном характере обезвоживания.

При этом должно быть обращено внимание не только на частоту стула и рвоты, но и на такие моменты, как водный и пищевой режим ребенка до момента поступления в больницу. Продолжительность заболевания в известной степени может определять тип развивающегося обезвоживания. Острое начало болезни у ребенка при нормотрофии чаще сопровождается вододефицитным эксикозом, чему способствует нередко наблюдающаяся в таких случаях лихорадка и усиление потерь воды через кожу и легкие. Длительное же течение болезни, развитие гипотрофии с исчезновением запасов жира скорее будут указывать на вероятность соледефицитного эксикоза. Очень важны сведения о весе ребенка до возникновения заболевания, они позволяют оценить тяжесть эксикоза, степень дефицита воды. Известно, что клинические проявления эксикоза отсутствуют, если дефицит веса составляет менее 5%, при потерях, эквивалентных 10% веса тела, все признаки эксикоза отчетливо выражены и потеря 15% веса сопровождается очень тяжелыми проявлениями эксикоза (Darrow).

По данным Kovach, Varbiro, эксикоз и токсическое состояние у ребенка развивается при потере 20% внеклеточной жидкости.

При собирании анамнеза необходимо обратить внимание на состояние аппетита, выраженность жажды, частоту мочеиспускания. Вполне понятна необходимость выяснения всех вопросов, связанных с диагностикой основного заболевания (эпидемиологический анамнез), а также получения всех сведений, на основании которых можно оценить преморбидное состояние ребенка (недоношенность, гипотрофия, рахит, экссудативный диатез и т. д.).

При объективном исследовании наряду с клиническими симптомами основного заболевания необходимо уяснить, какие явления могут быть связаны с расстройствами водно-солевого обмена.

Как указывает Polaček, правильное комплексное лечение больного ребенка возможно лишь в том случае, если выяснен диагноз основного заболевания и диагноз расстройств водно-солевого обмена. Помимо этого, врач должен иметь ясное представление о состоянии регуляторных и защитных механизмов организма ребенка.

Так как токсический синдром в сущности представляет собой состояние, требующее неотложной терапии, то при поступлении ребенка необходимо сразу выяснить, что прежде всего представляет угрозу для его жизни — недостаточность кровообращения, отек мозга, сердечная недостаточность с отеком легких или дыхательная недостаточность.

В клинической симптоматологии токсического синдрома существуют признаки, по которым можно составить представление о характере нарушений водно-минерального обмена (табл. 40).

Следует иметь в виду, что с самого начала болезни один тип обезвоживания может смениться другим, особенно в тех случаях, когда регидратационная терапия была начата с опозданием или проводилась без учета потребностей ребенка. Как правило, в таких случаях к первоначальному дефициту воды присоединяется недостаток солей и лишь крайне редко возможен обратный вариант (т. е. дефицит соли — дефицит воды), так как потеря значительных количеств солей почти всегда сопряжена с потерей воды. С другой стороны, иногда в течение всего заболевания может доминировать лишь один тип эксикоза. В связи с этим клинический и лабораторный контроль за течением болезни должен осу-

Таблица 40

Клинические признаки обезвоживания (Pratt, Prader и Rossi, Ю. Е. Вельтищев, Н. В. Ванюков)

Системы, органы, показатели	Изотоническое обезвоживание	Соледефицитное обезвоживание	Вододефицитное обезвоживание
Нервная система	Вялость, сомнолентность	Кома, судороги	Общее беспокойство, возбуждение, сильная жажда
Температура тела	Субфебрильная	Нормальная, тенденция к гипотермии	Высокая (до 39°)
Кожа	Холодная, сухая, пониженной эластичности	Дряблая, холодная, с цианотическим оттенком	Эластичность сохранена, кожа теплая
Слизистые оболочки	Сухие	Нередко покрыты вязкой слизью	Очень сухие, запекшиеся
Мышцы	Мягкие, тестообразные	Мышечные подергивания, низкий тонус	Без характерных изменений
Артериальное давление	Снижено или повышено	Низкое	Долго остается нормальным
Дыхание	Без особенности	Медленное дыхание, в легких влажные хрипы	Гипервентиляция, внезапные остановки дыхания
Желудочно-кишечный тракт	Отсутствие аппетита, нечастая рвота, стул со слизью	Рвота кофейной гущей, водянистый обильный стул, парез кишечника	Частый, жидкий стул, изредка рвота
Диурез	Уменьшен	Уменьшен	Вначале нормален
Сгущение крови	Выражено	Резко выражено	Незначительное
Уровень электролитов в сыворотке крови	Нормальный	Низкий, плазматическая гипотония	Высокий, плазматическая гипертония
Возможная причина гибели	Недостаточность кровообращения		Резкое повышение осмотического давления

ществляться непрерывно, а лечение следует строить по индивидуальному плану в зависимости от динамики основного заболевания и связанных с ним синдромов.

Большое значение для диагноза эксикоза и его типов имеют результаты биохимического исследования сыворотки или плазмы крови. При этом содержание натрия и калия определяется чаще методом пламенной фотометрии. В крайних случаях для оценки состояния солевого обмена может быть использовано определение хлора (и хлоридов), однако при этом следует иметь в виду, что концентрации натрия и хлора могут меняться независимо друг от друга. Низкий уровень хлора наряду с гипернатриемией может обнаруживаться в тех случаях, когда имеется повышение концентрации иона бикарбоната или органических кислот. И наоборот, нарастание концентрации хлора может сочетаться с гипонатриемией при уменьшении щелочного резерва (метаболический ацидоз). Несмотря на это, исследования содержания хлоридов в сыворотке крови в динамике могут быть использованы в качестве контроля при проведении регидратационной терапии. Polaček рекомендует для этих же целей ориентировочный экспресс-метод определения хлоридов в моче по Фантусу.

Так как величина осмотического давления плазмы определяется ионом натрия, исследование содержания этого электролита позволяет сделать заключение о типе обезвоживания.

На основании данных о содержании натрия в сыворотке крови у 100 детей, страдающих токсическими формами желудочно-кишечных заболеваний, Н. В. Ванюков установил, что вододефицитный тип эксикоза с повышением концентрации натрия наблюдается в 4% случаев, нормальное содержание натрия (изотонический тип эксикоза) отмечено у подавляющего большинства детей — у 70%, гипотонический, или соледефицитный, тип эксикоза — у 26% детей.

По данным Керпель-Фрониуса, нормальное содержание натрия (136—145 м-экв/л) наблюдается в 44% случаев, гипо- или гипернатриемии были отмечены этим автором с одинаковой частотой в 25%.

При исследовании 60 детей с очень тяжелыми проявлениями токсикоза, развившегося в связи с желудочно-кишечными заболеваниями, мы обнаружили вододефи-

цитный тип эксикоза у 6, изотонический тип — у 30 и гипотонический (соледефицитный) — у 24 детей.

Французские педиатры (Chaptal, Lelong и др.), приводят значительно более высокую частоту осмотической гипертонии плазмы — 70%, однако для определения концентрации осмотически активных веществ эти авторы пользовались исследованием точки замерзания, или криоскопической константы плазмы. Известно, что в этом случае измеряется общая осмомолярная концентрация электролитов и неэлектролитов (мочевины, глюкозы и т. д.). В то же время для обоснования методов регидратационной терапии особое значение имеет не общее, а «эффективное» осмотическое давление плазмы, величина которого определяется только электролитами. При измерении общего осмотического давления методом криоскопии состояния гипосалиемии, по-видимому, могут быть выявлены лишь в редких случаях, так как известно, что именно у детей с соледефицитным типом эксикоза нарастает содержание остаточного азота и мочевины в крови (экстраренальная азотемия).

Таким образом, можно сделать заключение, что эксикоз гипертонического типа («чистый» или вододефицитный эксикоз) встречается значительно реже, чем две другие его разновидности.

При эксикозе с дефицитом солей в связи с истощением запасов калия в организме нередко наблюдается так называемый калиопенический синдром (синдром дефицита калия). Клиническими признаками дефицита калия являются общая слабость, сонливость, резкое понижение тонуса мышц, расширение границ сердца, тахикардия. Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдается рвота, вздутие живота, паралитическая непроходимость. Многие из этих симптомов можно объяснить тем, что в связи с недостатком калия нарушается деятельность вегетативной нервной системы, недостаточный синтез ацетилхолина ведет к ослаблению тонуса ее парасимпатического отдела (вздутие живота, паралитический илеус), кроме того, дефицит калия вызывает общее снижение нервно-мышечной возбудимости.

При дефиците калия обнаруживается увеличение систолического показателя, растянутый, сниженный, иногда волнообразный зубец *T*, появление зубца *U*, смещение интервала *S* — *T*. При повышении уровня калия в сыво-

ротке крови зубец *T* становится высоким и островершинным, появляются признаки сердечного блока. Все эти электрокардиографические изменения нельзя считать специфическими (Н. В. Воротынцева), но при отсутствии возможности исследовать уровень калия в сыворотке крови биохимическими или фотометрическими методами данные электрокардиограммы в совокупности с клиническими данными позволяют определить показания для введения в комплекс терапевтических мероприятий препаратов калия.

Выявление гипокалиемии, как правило, свидетельствует о значительных потерях этого электролита, однако симптомокомплекс дефицита калия может наблюдаться и при нормальном его содержании в сыворотке крови.

В наших исследованиях уменьшение концентрации калия (ниже 3,8 м-экв/л) было найдено у $^{1}/_{3}$ обследованных, тогда как клинические проявления калиопенического синдрома имелись почти у половины (28 детей). Данное положение объясняется тем, что калий — внутриклеточный ион и нормальный уровень его в плазме крови может обнаруживаться при значительном дефиците калия внутри клеток. На значительную частоту калиопенического синдрома при нормальном содержании калия в сыворотке крови указывают также Рачев с соавторами.

Среди других биохимических исследований следует указать на большое значение исследования уровня белка и его фракций в сыворотке крови.

Увеличение количества белка в разгар токсикоза носит относительный характер и связано со сгущением крови, при этом протеинемия достигает 9,5 и даже 10 г% при среднем содержании белка в сыворотке крови здоровых детей раннего возраста 6,5 г%.

При исследовании электрофореграммы обнаруживается увеличение α-глобулинов, которое пропорционально тяжести заболевания (И. И. Балашова); уровень β- и γ-глобулинов изменяется мало.

Для оценки степени сгущения крови может быть использован показатель гематокрита. Chaptal нашел, что у детей с токсическим синдромом показатель гематокрита равен 54% при норме для детей грудного возраста 35%. Однако анализ получаемых результатов нередко бывает затруднен в связи с имеющейся анемией.

Содержание кальция в сыворотке крови нормально или слегка понижено. Некоторые авторы (Rapoport) отмечают вероятность значительной гипокальциемии по выходе ребенка из состояния ацидоза. Уровень фосфатов при выраженном токсикозе снижается до 3,8 мг% и повышается при дезинтоксикации до 4—6 мг% (М. С. Маслов, А. Н. Волотов).

Одним из проявлений ацидоза при токсическом синдроме является увеличение количества органических кислот в крови. Еще в 1933 г. Csapo и Kerpel-Fronius показали, что в большинстве случаев дегидратации ацидоз связан именно с накоплением органических кислот, а не других кислых ионов. И. В. Морев и Р. М. Муравина отметили увеличение органических кислот в крови на 55% по сравнению с нормой, в том числе молочной на 45%. Отсюда едва ли оправданы рекомендации вести борьбу с ацидозом путем введения солей молочной кислоты (например, дарровский или гартмановский растворы и др.).

Помимо накопления органических кислот, к ацидозу ведет потеря оснований с жидким стулом и рвотными массами, замедление скорости кровотока с частичным блокированием буферной системы гемоглобина. Состояние ацидоза усиливается вследствие голодания ребенка, которое ведет к увеличению концентрации кетоновых тел в крови (ацетон, ацетоуксусная, бета-оксимасляная кислоты). Следует подчеркнуть, что при ацидозе усиливается выход калия из клеток и вместо него внутрь клеток устремляется натрий. Среди причин ацидоза большое значение имеет расстройство функции почек — нарушение механизмов ацидогенеза и ретенция кислых валентностей в связи с ограничением клубочковой фильтрации.

Некоторые авторы считали ацидоз основной причиной развития токсикоза (Czerny, Yllpö). Клиническим выражением ацидоза служит большое дыхание типа Куссмауля, наступающее в результате раздражения дыхательного центра недоокисленными продуктами обмена.

Падение щелочного резерва крови у ребенка, страдающего токсикозом, может достигнуть значительной величины — 20—25 об.% CO_2 при нижней границе нормы 45 об.% (или 9—11 м-экв/л при нижней границе 20 м-экв/л).

Очень редко при кишечном токсикозе с эксикозом наблюдаются состояния алкалоза (потеря преимуществен-

но кислых ионов со стулом и рвотными массами). Клинически состояния тяжелого алкалоза проявляются повышением нервно-мышечной возбудимости, появлением симптомов Хвостека и Труссо, карпопедальным спазмом и ларингоспазмом; иногда наблюдаются судороги.

Особую роль в патогенезе токсического синдрома играет деятельность коры надпочечников, в результате которой секретируются биологически активные кортикостероиды.

Функции коры надпочечников при желудочно-кишечных заболеваниях у детей изучены еще крайне недостаточно в силу целого ряда методических затруднений.

О вовлечении надпочечников в патологический процесс прежде всего свидетельствуют их патологоанатомические и гистологические изменения, обнаруживаемые у детей, погибших от тяжелого токсикоза (Ф. Б. Самсонов, 1952; М. С. Брумштейн и Б. В. Савинич, 1960; Р. В. Громова, 1963, и др.).

В коре и мозговом веществе надпочечников обнаруживаются значительные расстройства кровообращения (гиперемия, стазы, кровоизлияния, очаговые некрозы), дистрофические изменения (мутное набухание клеток, замещение функционально активных элементов соединительной тканью, отложение липоидов и т. д.).

Р. В. Громова, применяя гистохимические методы, обнаруживала при токсических состояниях у детей значительное обеднение коры липоидами и уменьшение кетостероидов.

Некоторые авторы (И. В. Цимблер, Chaptal и др.) рассматривают токсический синдром как стресс в понимании Селье; Szasz считает гипофункцию коры надпочечников предварительным условием возникновения токсикоза.

В соответствии с имеющимися в литературе данными (Н. В. Воротынцева, К. П. Степанова, А. М. Идармачев, П. Д. Кац, Kölitz, Zeisel, Hibi и др.) у большинства детей можно выделить две последовательные фазы функциональной активности надпочечников при развитии токсического синдрома. Вначале существуют признаки повышенной активности (увеличение экскреции 17-оксистероидов, 17-кетостероидов с мочой, повышение содержания 11-гидроксикортикоидов в крови). Во второй фазе, когда все явления токсикоза становятся ярко выражен-

ными, выявляются признаки гипофункции (недостаточности) коры надпочечников. Недостаточность коры надпочечников следует подозревать у тех детей, у которых сохраняются рвота и понос, несмотря на интенсивное лечение, или у тех, у которых эти явления рецидивируют после регидратационной терапии. Способность препаратов типа кортизона, гидрокортизона и их производных подавлять развитие интоксикации, их противовоспалительное и противоаллергическое влияние послужили основанием для использования этих препаратов в комплексном лечении токсического синдрома (Ю. Е. Вельтищев, В. А. Таболин, 1960; С. Г. Звягинцева, А. М. Большакова, Т. Н. Дорофеева, 1964, и др.).

Серьезные изменения при токсикозе претерпевают функции печени, которая, по выражению М. С. Маслова, превращается в «лабораторию токсических продуктов».

На секции у детей, погибших от тяжелого токсикоза, чаще всего обнаруживают жировую инфильтрацию (Chaptal и соавторы), которая связана с гипоксией, расстройствами кровообращения. По данным, полученным в клинике М. С. Маслова, печень перестает выполнять дезинтоксикационную функцию, страдают мочевинообразовательная, дезаминирующая и экскреторная функции, что ведет к наводнению большого круга кровообращения продуктами ненормального обмена. Несмотря на тяжесть этих расстройств, печень оказывается лишь вовлеченной в общий патологический процесс, и расстройства всех ее функций не играют решающей роли в генезе токсического синдрома.

О нарушении функции почек свидетельствует олигурия (альбуминурия), появление белка, сахара, а также эритроцитов, лейкоцитов и гиалиновых цилиндров. Резко уменьшаются величины почечного плазмотока и клубочковой фильтрации.

Наблюдающееся при токсикозе повышение остаточного азота крови представляет собой следствие дегидратации и шока. Однако в некоторых случаях, особенно при поздней регидратации, может наступить канальцевый некроз с развитием острой почечной недостаточности. К сожалению, этому вопросу, так же как и проявлениям пиелонефрита при желудочно-кишечных заболеваниях, до сих пор уделялось недостаточно внимания.

Несмотря на тяжелое обезвоживание, почки маленького ребенка не способны экономить воду; осмомолярность мочи обычно не превышает 800 Мосм/л (Chaptal). Концентрационный коэффициент, т. е. отношение осмомолярности мочи к осмомолярности плазмы крови, немногим превышает 2, тогда как у взрослых, находящихся в состоянии обезвоживания, этот коэффициент может возрасти до 5. Едва ли можно назвать орган или систему организма ребенка, которые не были бы вовлечены в патологический процесс при токсикозе с обезвоживанием.

М. С. Маслов пишет, что в силу сложности развивающихся при токсикозах явлений очень трудно обосновать вполне удовлетворяющую нас теорию патогенеза токсикоза. Однако с терапевтической точки зрения чрезвычайно важно выделить главные звенья сложной патогенетической цепи. Этими звеньями, по-видимому, следует считать начальную интоксикацию, дегидратацию и шок. Именно интоксикация, дегидратация и шок создают условия, благодаря которым вступают в силу «универсальные токсины», поражающие все органы и системы ребенка,— тканевая гипоксия и истощение энергетических ресурсов организма в связи с подавлением процессов биологического окисления. Отсюда патогенетическая терапия токсического синдрома должна быть направлена против этих трех основных звеньев одновременно. Согласно опыту клиники Г. Н. Сперанского, одновременное воздействие на основные патогенетические факторы обеспечивает высокую эффективность проводимой терапии. Если вернуться к истории, то следует напомнить, что введение чайно-водной диеты и дробного кормления не обусловило значительного снижения летальности от токсикоза, она оставалась высокой, так как эта мера была недостаточной в борьбе с интоксикацией и мало влияла на расстройства гемодинамики. После того как Schick и Karelitz ввели в практику внутривенные капельные вливания, летальность удалось несколько снизить, но не в такой степени, как этого следовало ожидать. Только после того, как появились новые мощные средства борьбы с интоксикацией — антибиотики, сульфаниламидные препараты, эффективность лечения неизмеримо повысилась. Это не означает, однако, что применением этих средств, а также витаминов, стероид-

ных гормонов или нейроплегических препаратов можно ограничиться при лечении токсического синдрома.

Речь в современных условиях может идти только о комплексной терапии, которая, помимо средств, направленных против интоксикации, включает меры борьбы с обезвоживанием и расстройствами кровообращения. В связи с этим недооценка методов регидратационной терапии в современной детской клинике недопустима.

3. Регидратационная терапия

Итак, современные методы регидратационной терапии направлены одновременно против двух основных патогенетических факторов токсикоза: 1) против обезвоживания и потери солей и 2) в значительной мере против серьезных расстройств периферического кровообращения, связанных с ангидремией.

Выше указывалось, что токсикоз с эксикозом и шоковое состояние (при травме, кровопотере) характеризуются определенным сходством механизмов развития.

Нарушение регуляторных функций нервной системы и интоксикация, гиповолемия и недостаточность кровообращения характерны для того и другого состояния. Поэтому устранение несоответствия между емкостью сосудистого русла и объемом циркулирующей крови, которое наблюдается при шоковом состоянии вообще (Э. А. Асратян) и при токсикозе грудного ребенка в частности, в значительной мере способствует восстановлению нарушенных функций нервной системы, печени, почек и других органов. Нарушения гемодинамики при токсикозе с обезвоживанием являются прямым показанием к капельным внутривенным вливаниям, так как гиповолемию можно ликвидировать путем длительного введения жидкости непосредственно в сосудистое русло (Schick, Karelitz).

Наиболее сложной проблемой, возникающей при проведении капельного внутривенного вливания, является проблема фиксации иглы, особенно при осуществлении инфузии путем венепункции. Вся система при этом должна быть по возможности облегчена. Как известно, аппарат для капельного внутривенного вливания состоит из ампулы, в которую помещают вливаемые растворы, капельницы, обеспечивающей контроль за током жидко-

сти, и подающей системы (резиновые или пластмассовые трубки, канюля, винтовой зажим, позволяющий регулировать скорость введения жидкостей). Опыт показал, что для введения лекарственных препаратов в систему, а также для отсасывания избытков жидкости, выгоднее иметь не закрытую капельницу, а с боковым отростком, на который надевается эластичная резиновая трубка. Во время инфузии эта трубка пережата зажимом Мора (или Пеана) и по мере надобности через нее в капельницу вводят сердечные средства, антибиотики и другие препараты. Диаметр отводящей трубки должен быть минимальным (2—4 мм), этот участок можно изготовить, например, из ниппельной резины или из тонкой полиэтиленовой трубки. Существуют специальные конструкции таких систем, когда игла надевается непосредственно на конец подводящей трубки, но обычно ее приходится присоединять с помощью канюль.

Чаще всего для внутривенной инфузии используют вены головы и локтевого сгиба. Предложены различные способы фиксации иглы при венепункции. Polaček укрепляет иглу с помощью липкого пластыря. Этот принцип был использован В. Ф. Омбрадосом, Е. А. Гартманом и другими авторами. Общие принципы фиксации сводятся к следующему. Под иглу непосредственно у места укола вводят узкую полоску липкого пластыря, концы которой перебрасывают через иглу крест-накрест. Несколько выше под иглу помещают ватно-марлевый тампон, обеспечивающий сохранение необходимого угла. Канюлю фиксируют полоской липкого пластыря. Подающий резиновый шланг укладывают на голове ребенка в виде петли и тоже укрепляют липким пластырем (рис. 20). Специальной фиксации головы ребенка при этом не требуется. При использовании для внутривенного введения жидкостей кубитальных вен или v. saphena magna целесообразно применение шин. Если капельные вливания продолжаются более 24 часов, необходимо сменить аппаратуру, использовав для введения другую вену. Скорость вливания в течение первого часа 25—30 капель в минуту, в дальнейшем — 12—15 капель в минуту. Крайне редко для целей внутривенной терапии приходится пользоваться методом венесекции.

Не менее эффективным в борьбе с шоком, но более травматичным является внутрикостное введение жидко-

сти. Важнейшие недостатки метода заключаются в опасности развития остеомиелита, а также в том, что с помощью этого метода не удается ввести всего нужного количества жидкости (М. С. Маслов).

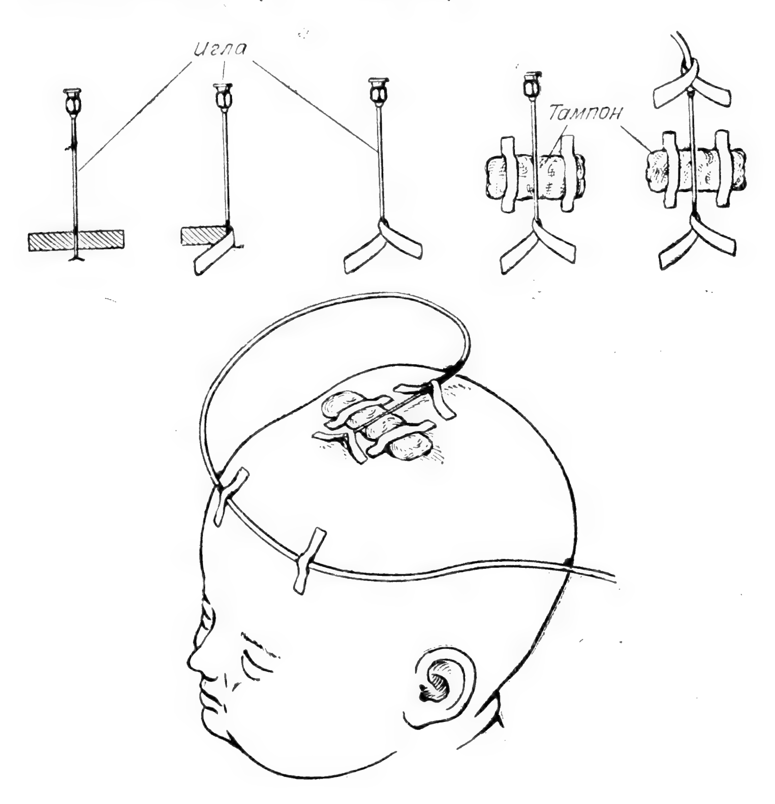


Рис. 20. Этапы фиксации иглы при проведении капельных внутривенных вливаний путем венепункции.

По Л. Рачеву, опасность развития остеомиелита значительно уступает риску потерять ребенка, поэтому в тех случаях, когда по каким-либо причинам внутривенное вливание невозможно, следует применить внутрикостное введение жидкости. То же самое следует сказать относительно вливаний в продолговатый синус: несмотря на известный риск, этот путь может быть использован в

тех случаях, когда другие приемы оказываются невозможными.

При удовлетворительном состоянии кровообращения могут применяться другие методы введения жидкости (пероральный, подкожный, в клизмах), из которых Г. Н. Сперанский и И. М. Беркович, Bessau и Uhse на первое место ставят естественный путь введения воды и солей — per os.

На практике значительно чаще приходится иметь дело с уже развившейся дегидратацией, которая в любой момент может привести к серьезным нарушениям гемодинамики; поэтому ошибка, связанная с переоценкой тяжести состояния ребенка, значительно менее опасна, чем недооценка необходимости внутривенной терапии (Karelitz). Несмотря на это, более широкое распространение получили подкожные одномоментные или капельные вливания. Однако они мало способствуют восстановлению нарушенной гемодинамики, а при коллапсе — бесполезны (Polaček). Подкожное введение изотонического раствора глюкозы без солей может ухудшить состояние больного, если обезвоживание сочетается со значительной потерей электролитов. Изотонический раствор хлористого натрия при нарушенном периферическом кровообращении также всасывается очень медленно. Polaček, применяя в эксперименте радиоактивный натрий, показал, что в условиях обезвоживания всасывание изотонического раствора NaCl происходит в 3 раза медленнее, чем у здоровых животных. Процесс всасывания жидкости из подкожной клетчатки может быть ускорен, если вместе с глюкозо-солевым раствором вводят препараты гиалуронидазы (лидаза). Проведение подкожных вливаний облегчается при применении двухструйного аппарата, позволяющего вводить одновременно через две иглы, но таким путем увеличивается опасность инфицирования подкожной клетчатки и не устраняется существенный недостаток этих вливаний, указанный Г. Н. Сперанским,— их болезненность.

Введение жидкости посредством доуденального зонда и капельные внутрижелудочные вливания не обеспечивают достаточно быстрого устранения гиповолемии и показаны в случаях отказа ребенка от питья, при глубокой анорексии, но не как метод борьбы с шоком. Ценность этого метода при тяжелых токсикозах оказывается

сомнительной еще и потому, что, несмотря на громадный дефицит воды, при рентгенологическом обследовании в кишечнике ребенка нередко обнаруживаются горизонтальные уровни, свидетельствующие о том, что вода из желудочно-кишечного тракта плохо всасывается (В. И. Зузанова, Dittrich и др). Дробные или одномоментные введения жидкости в борьбе с нарушениями кровообращения при токсикозе малоэффективны, так как жидкость, введенная в небольшом количестве, быстро покидает сосудистое русло.

Чрезвычайно важно решение вопроса о качественном составе вводимых ребенку жидкостей.

Со страниц периодической печати неоднократно слышались призывы признать единственно правильным метод так называемой управляемой регидратации, т. е. введения воды и солей на основании точных расчетов, исходя из результатов биохимического исследования крови (ионограммы). Предлагались и другие приемы, значительно усложнявшие технику регидратационной терапии, однако в последние годы эта тенденция находит все меньше сторонников (Barness). Восстановление объема жидкостей организма признано требованием более срочным, чем нормализация ионограммы, и хотя количество и качественный состав вводимых жидкостей должны максимально удовлетворять потребности больного ребенка, едва ли можно строить расчеты на основании ионограммы.

Dancis и соавторы справедливо указывают, что ребенок—это не химическая система, а живое существо. Баланс электролитов при патологии меняется непрерывно, поэтому ионограмма может иметь лишь ориентировочное значение к моменту взятия крови. Регидратационная терапия должна быть построена прежде всего на тщательном анализе особенностей клинической картины токсикоза с эксикозом, причем с учетом таких клинических признаков, которые могут быть связаны с тяжестью дефицита воды или с преимущественным недостатком солей (вододефицитный и соледефицитный эксикоз), с недостатком калия (калиопенический синдром) или со сдвигами кислотно-щелочного равновесия (дыхание типа Куссмауля при ацидозе, явления тетании при алкалозе). Результаты биохимического исследования крови могут иметь лишь вспомогательное значение. Начальное сгуще-

ние крови нередко маскирует биохимические сдвиги, выявляющиеся лишь в процессе регидратационной терапии, поэтому одним из условий биохимического контроля за лечением является его непрерывность.

Было бы неправильно полагать, что при вододефицитном эксикозе нужно вводить только растворы глюкозы, а при соледефицитном — только солевой раствор. Изотонический раствор хлористого натрия даже для здорового ребенка представляет значительную нагрузку вследствие низкой концентрационной способности почек у детей раннего возраста. При токсикозе, когда функции почек нарушены, введение одного физиологического раствора NaCl может повлечь за собой развитие общего отека, привести к ухудшению общего состояния, особенно в случаях нераспознанной плазматической гипертонии. Внутривенное, как и подкожное введение большого количества раствора глюкозы сопряжено с опасностью развития водной интоксикации, сопровождающейся общими судорогами, комой. При вододефицитном обезвоживании организм ребенка страдает от абсолютного недостатка солей, несмотря на высокий уровень электролитов в плазме. Поэтому очевидна необходимость комбинирования солевых растворов и растворов глюкозы при любом типе нарушения водно-минерального обмена. Необходимым компонентом дифференцированных солевых растворов является плазма, которая служит не только целям парентерального питания, но представляет собой коллоидный раствор белка, удерживающий жидкость в сосудистом русле. В качестве коллоидоподобного раствора нередко используется синтетический заменитель плазмы — поливинилпирролидон, который не только связывает воду, но обладает и дезинтоксикационными свойствами (Н. И. Нисевич, Е. В. Абрамова, А. А. Фром и др.). Американские педиатры охотно применяют гемотрансфузии.

Начальные этапы лечения при всех видах обезвоживания в сущности одинаковы, так как борьба с шоком должна быть начата незамедлительно, а сомнения при дифференцировании типа эксикоза могут быть сопряжены со значительными затратами времени. Прежде всего одномоментно, но медленно вводят плазму (или ее заменители) из расчета 20 мл на 1 кг веса, затем устанавливают капельное внутривенное вливание единого для всех

разновидностей эксикоза раствора: изотонического раствора хлористого натрия и 5% раствора глюкозы в соотношение 1 : 2. Тем самым выигрывают время, в течение которого выясняют клинические особенности и тип эксикоза, снимают электрокардиограмму, проводят первые биохимические исследования. После того как общая клинико-биохимическая картина эксикоза становится ясной, качественный состав жидкостей меняют в зависимости от преобладания дефицита воды или дефицита солей. При вододефицитном типе эксикоза общее количество изотонического раствора хлористого натрия уменьшают так, чтобы оно составило не более $^1/_4$ всего объема вводимых жидкостей; при соледефицитном типе, наоборот, изотонический раствор хлористого натрия вводят в большом количестве, но не превышающем 100 мл на 1 кг веса в сутки. Согласно исследованиям Дарроу, максимальные потери натрия при тяжелых расстройствах пищеварения составляют 15 ммолей на 1 кг веса (около 345 мг), приблизительно такое же количество натрия содержится в 100 мл 0,85% раствора хлористого натрия. Общее количество раствора бикарбоната натрия, необходимое для борьбы с ацидозом, вычисляют по формуле Lamy: $(45-n)\times 2,5\times$вес ребенка=количеству 1,4% раствора NaHCO (в миллилитрах) в сутки [1]. Рекомендовавшийся ранее для борьбы с ацидозом лактат натрия в последние годы отвергнут большинством клиницистов. Предполагалось, что анион молочной кислоты при участии фермента лактатдегидрогеназы превращается в пировиноградную кислоту, которая вступает в цикл Кребса, где окисляется до углекислоты и воды. Свободный катион натрия связывает кислые продукты, в связи с чем степень ацидоза уменьшается. Однако в ряде исследований было показано, что при нарушенной гемодинамике в тканях вообще имеется избыток молочной кислоты (В. И. Морев, Керпель-Фрониус). Поэтому гораздо более обосновано применение растворов бикарбоната натрия, которые вводятся в очень тяжелых случаях ацидоза, когда щелочный резерв крови падает ниже 15 м-экв/л (или 33 об.% CO_2 при норме 45—55 об.%). Большинство педиатров считает, что восстановление нормального кровообращения, а также подавление очага интоксикации скорее

[1] n — щелочной резерв крови, выраженный в объемных процентах CO_2.

ведет к ликвидации ацидоза (гипоксии), чем химическая нейтрализация недоокисленных продуктов обмена.

Очень большое значение при проведении регидратационной терапии имеет борьба с дефицитом калия. Согласно исследования Darrow, потери калия при тяжелом поносе составляют 12 ммолей (480 мг) на 1 кг веса. Приблизительно $^1/_2$ этих потерь связана с потерей белка и не требует немедленного восстановления. Принято считать, что с целью устранения дефицита калия можно вводить не более 2,8—3 ммолей (112—120 мг) калия на 1 кг веса в сутки. Даже при введении таких значительных количеств калия восстановление его обмена происходит в течение 5—6 дней (Ю. Е. Вельтищев, Н. В. Ванюков).

Препараты калия назначают только при наличии показаний и при условии, что ликвидирована анурия, а также исключена недостаточность надпочечников. Опасность интоксикации калием исключается при назначении его препаратов внутрь: 0,1 г KCl на 1 кг веса в сутки (Laroche). Лучше всего сочетать парентеральный и энтеральный пути введения калия. В клинике Г. Н. Сперанского для борьбы с гипокалиемией при тяжелых токсикозах ребенку назначают в виде питья раствор следующего состава: калий хлористый, натрий хлористый, натрий бикарбонат по 0,3 г, дистиллированная вода 100 г. Раствор назначают из расчета 30—50 мл на 1 кг веса в сутки. Для парентерального введения теперь используют 7,5% раствор хлористого калия, в 1 мл которого содержится 1 м-экв. (40 мг) калия. Необходимость введения препаратов калия существует до тех пор, пока калорийный коэффициент в диете ребенка не будет доведен до 70 кал/кг (Darrow, Pratt). Устранению дефицита калия способствует раннее назначение ребенку свежих фруктовых соков, отваров, овощей, морковных смесей, которые богаты калием.

Расчет общего количества жидкости, которое необходимо ввести в течение первых суток регидратационной терапии, может быть построен на основании ряда объективных показателей. Клинические признаки обезвоживания (сухость кожи, слизистых оболочек, ослабление тургора тканей, запавший родничок и т. д.) появляются при условии потери по крайней мере 8% веса тела; при потерях, эквивалентных 10% веса, дегидратация выражена

отчетливо, а очень тяжелый эксикоз связан с потерей 15—20% веса. Таким образом, данные взвешивания больного ребенка имеют значение для оценки степени обезвоживания, особенно в тех случаях, когда известен вес ребенка до начала заболевания.

Ликвидация существующего дефицита воды должна быть предусмотрена уже в первые сутки регидратационной терапии, и если степень дефицита установить при поступлении не удается (вес ребенка до болезни неизвестен), то ориентировочно с этой целью рекомендуется ввести такое количество жидкости, которое эквивалентно $^{1}/_{10}$ веса ребенка, так как выраженная дегидратация соответствует потере 10% веса тела (Chaptal, Kooh и Metcoff). Помимо этого, следует обеспечить суточную потребность больного ребенка в воде и солях, но при этом необходимо принять во внимание, что в первые сутки ребенок почти не получает питания и, следовательно, потребность в воде у него ниже, чем у здорового (Darrow). Для того чтобы возместить потери воды через легкие и кожу при нормальной температуре тела, требуется ввести около 30 мл/кг жидкости (выше указывалось, что у детей путем неощутимой перспирации теряется 1—1,3 г воды на 1 кг веса в час). Эта величина возрастает при повышении температуры тела выше 37° приблизительно на 10 мл/кг на каждый градус. Наряду с этим должно быть предусмотрено введение жидкости для обеспечения нормального диуреза (30 мл/кг при олигурии и 50 мл/кг при удовлетворительном диурезе).

Наконец, если в первые сутки лечения понос и рвота не прекращаются, то к общему количеству жидкости необходимо добавить не менее 20 мл/кг. При этом внутривенным путем, без значительной перегрузки сердечно-сосудистой системы, допустимо введение не более 80% общего количества жидкости (Graser). Остальная жидкость — глюкозо-солевые растворы — должна даваться в виде питья.

Расчет общего количества жидкости, необходимого для регидратации, может основываться на другом принципе. Ниже приводится схема Dennis, преимущество которой состоит в том, что она предусматривает объемы жидкости для различных возрастов.

Схема регидратации по Dennis.

I. Легкая дигидратация. Потеря менее 5% веса, нерезко выра-

женные признаки обезвоживания, диурез нормальный, принятую пищу ребенок удерживает. Метод регидратации — пероральный, при невозможности — парентеральное введение преимущественно гипотонических (в отношении хлористого натрия) растворов.

Необходимое количество жидкости в миллилитрах на 1 кг веса:

до 1 года	1—5 лет	6—10 лет
130—170	100—125	75—100

1 500 мл на 1 м² поверхности тела.

II. Умеренная дегидратация. Потеря 5—10% веса. Отмечается повышение температуры тела, дряблая сухая кожа, диурез уменьшен. Пища удерживается плохо. Метод регидратации — комбинированный (пероральное и внутривенное введение жидкости).

Необходимое количество жидкости в миллилитрах на 1 кг веса:

до 1 года	1—5 лет	6—10 лет
175—200	130—170	110

2400 на 1 м² поверхности тела.

III. Тяжелая дегидратация, потеря более 10% веса, гипертермия или субнормальная температура тела. Кожа сухая, тургор резко понижен, страдальческое выражение лица, запавшие глаза, анурия. Пища не удерживается. Метод регидратации — внутривенный, борьба с шоком. Первоначально вводят растворы, не содержащие калия.

Необходимое количество жидкости в миллилитрах на 1 кг веса:

до 1 года	1—5 лет	6—10 лет
220	175	130

3000 мл на 1 м² поверхности тела.

Для того чтобы проиллюстрировать эффективность регидратационной терапии, приводим выписку из истории болезни ребенка с тяжелым кишечным токсикозом, эксикозом соледефицитного типа и гипокалиемией.

Сергей А., 3 месяцев, поступил в инфекционное отделение больницы имени Дзержинского 3 апреля 1959 г. в крайне тяжелом состоянии с диагнозом: острая дизентерия, отит-антрит(?), гипотрофия II.

Ребенок здоровых родителей, родился от первой нормально протекавшей беременности в срок, роды физиологические. Вес 3900 г, длина 50 см. Закричал сразу. Состояние в родильном доме было удовлетворительным, активно сосал грудь, пуповина отпала на 6-й день, ранка не гноилась. Домой выписан на 9-й день с весом 3950 г. Дома вскармливался грудью беспорядочно. Ребенок был очень возбудимым, что связывалось с недоеданием. С $1^1/_2$ месяцев мать стала дабать ребенку манную кашу, причем после введения докорма ребенок совершенно перестал брать грудь. С 2 месяцев находился на искусственном вскармливании (молочные смеси и манная каша). При таком неправильном вскармливании первое время ребенок хорошо прибавлял в весе (за 2 месяца — 1850 г.). Соков и витамина D не получал. При переходе на искусственное вскармливание появилась наклонность к запорам.

Заболел в марте 1959 г., заболевание началось с кашля, насморка, повышенной температуры. 18 марта 1959 г. ребенок был госпитализирован по месту жительства с подозрением на пневмонию. В больнице появилось гноетечение из ушей. После улучшения состояния ребенок был выписан домой, однако гноетечение из ушей продолжалось и держалось дома в течение 3 дней. Через 5 дней после выписки состояние резко ухудшилось: стал очень вялым, отказывался от кормления; стул частый и жидкий, была рвота. 2 апреля в крайне тяжелом состоянии госпитализирован в детскую больницу № 7. На следующий день у ребенка была заподозрена дизентерия, и он был переведен в инфекционное отделение больницы имени Дзержинского.

При поступлении состояние крайне тяжелое, резчайший токсикоз, обезвоживание, сознание угнетено, кома. Глазные яблоки либо фиксированы неподвижно, либо отмечается страбизм. Резкая бледность. Температура 38°, вес 5500 г. Тургор тканей и тонус мышц очень низкий, движения ограничены. Глаза глубоко запали, черты лица заострены. Число дыханий 36 в минуту, в легких явления эмфиземы, прослушиваются единичные мелкие и влажные хрипы. Тоны сердца глухие, особенно первый, пульс 120 ударов в минуту, едва пальпируется. Артериальное давление не определяется. Слизистые полости рта сухие, молочница. Живот вздут, печень выступает на 2 см из-под реберной дуги. Повторная рвота, стул жидкий, впитывается в пеленку. Гноетечения из ушей не отмечается, менингеальных явлений нет. Олигурия.

Первичное заключение: кишечная инфекция, нельзя исключить вероятность антрита, токсикоз, сопрозно-адинамическая фаза, соледефицитный тип эксикоза, гипокалиемия. Со стороны крови при поступлении отмечалась лейкопения (лимфоцитоз, палочкоядерный сдвиг): л. 6700, с. 21%, п. 11%, э. 1%, лимф. 61%, мон. 8%; РОЭ 6 мм в час. Со стороны мочи не было отклонений. Общий белок сыворотки крови 8 г%, калий 3 м-экв/л, натрий 129 м-экв/л. Проведена чайно-водная диета в течение 18 часов, назначены пенициллин по 75 000 2 раза, стрептомицин по 50 000 2 раза внутримышечно, левомицетин в свечах по 0,12 г 4 раза. Проведено капельное внутривенное вливание (5% раствор глюкозы — 400 г, изотонический раствор хлористого натрия 450 г, плазма — 100 г, продолжительность 24 часа).

Расчет количества и качественного состава жидкостей для парентеральной терапии основывался на следующих соображениях. Вес ребенка до заболевания, т. е. почти за месяц до поступления, был равен 5750 г, при поступлении — 5500 г. Очевидно, дефицит веса составил не 250 г, а значительно больше, так как если бы ребенок был здоровым, то он прибавил бы в весе по крайней мере 600 г. Таким образом, фактический дефицит веса (около 850 г) достигает 15%. Принимая во внимание наличие гипотрофии, с целью устранения дефицита предполагалось ввести несколько меньшее количество жидкости, эквивалентное 10% веса при поступлении, т. е. 550 мл.

Для обеспечения неощутимого дыхания необходимо около 30 мл/кг жидкости, или 150 мл (1 мл на 1 кг веса в час), но, так как температура тела повышена до 38°, следовало предусмотреть введение еще 10 мл/кг/градус, или приблизительно 50 мл. Для обеспечения диуреза (олигурия) требовалось 30 мл/кг (или 150 мл) жидкости. Всего, таким образом, для проведения регидратационной тера-

пии в первые сутки было необходимо 550 мл+150 мл+50 мл+150 мл, т. е. 900 мл жидкости в сутки (около 160 мл/кг).

В связи с тем что обезвоживание сочеталось у ребенка с дефицитом солей, изотонический раствор хлористого натрия был введен из расчета 100 мл/кг веса (550 мл, в том числе 100 мл плазмы), остальная жидкость вводилась в виде 5% раствора глюкозы.

На следующие сутки дополнительно введен кортизон (12,5 мг) внутримышечно, одномоментно — плазма (50 мл) и изотонический раствор хлористого натрия (50 мл). Ребенок получал по 20 мл донорского молока через 2 часа (200 мл), раствор глюкозы, изотонический раствор хлористого натрия (200 мл) и 0,3% раствор хлористого калия (150 мл в сутки) в виде питья.

Состояние ребенка постепенно улучшалось, он с жадностью пил, съедал назначенное, много спал, рвоты не было. В моче в период улучшения обнаруживался белок (следы), 25—30 лейкоцитов, единичные эритроциты в поле зрения. Внутривенные вливания были отменены, так как ребенок съедал до 700 г донорского молока и смесей. Однако на 23-й день поступления он стал снова вялым, потерял в весе 150 г, отмечались позывы на рвоту, на шее появился гнойник, который был вскрыт. Проведено подкожное капельное вливание (солевой раствор с гидролизином), снова начаты внутривенные одномоментные вливания солевых растворов и глюкозы. На незначительное время течение болезни приостановилось, но на 27-й день наступила кома, непрерывная рвота, обильный водянистый стул, геморрагии на коже живота. Попытки установить капельное внутривенное вливание даже путем венесекции закончились неудачей, так как вены были чрезвычайно порозны и как только в них вводили иглу возникала гематома. Проведено внутрикостное капельное вливание в течение 4 часов (250 мл изотонического раствора хлористого натрия), назначен мицерин по 25 000×4 раза, кордиамин по 0,3 г 4 раза. Дополнительно в этот же день через большой родничок в синус введено 50 мл плазмы и 100 мл солевого раствора. После этих мероприятий состояние ребенка улучшилось, артериальное давление повысилось до 90 мм (максимальное), он вышел из состояния комы. Назначен аминазин (1 мг/кг внутрь), после применения которого рвота прекратилась. На следующий день снова проведено медленное вливание плазмы и изотонического раствора хлористого натрия (150 мл) в синус. В крови в этот период отмечался лейкоцитоз (л. 12 900, с. 59%, п. 7%, ю. 1,5%, м. 3,5%, лимф. 25%, мон. 6%; РОЭ 3 мм/час). В моче лейкоциты до 50 в поле зрения. Бактериологические исследования кала отрицательны. Состояние ребенка изо дня в день улучшалось, он охотно ел, рвоты не было, но был очень слаб и раздражителен. Аминазин применяли в течение 4 дней, мицерин — 5 дней. Новых гнойников не отмечалось, стул 1—2 раза в сутки, иногда со слизью. Начато лечение гемотрансфузиями. Весовая кривая снова стала нарастать, калий крови в этот период был равен 4 м-экв/л, т. е. приближался к норме. На 40-й день после поступления ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии, с нормальными показателями крови и мочи, с весом 5800 г.

Заключение: у ребенка после гнойного отита развилась кишечная инфекция с токсикозом, обезвоживанием, потерей солей. После внутривенной регидратационной терапии, примененной на фоне рациональной диеты, антибиотиков и других средств комплексного ле-

чения удалось добиться значительного улучшения общего состояния. Однако вслед за этим наступил рецидив токсикоза, при котором капельные внутривенные вливания оказались невозможными. Регидратация проведена внутрикостным путем в комбинации с дробными вливаниями жидкости в продолговатый синус. Несмотря на серьезные затруднения, ребенка удалось вывести из состояния шока. Под влиянием комплексного лечения удалось добиться стойкого улучшения общего состояния ребенка.

Осложнения при парентеральной регидратационной терапии связаны главным образом с нарушениями техники, но чаще с неправильным обоснованием качества и объема жидкостей.

Прекращение внутривенного капельного вливания раньше намеченного срока обычно связано с закупоркой просвета иглы, что нередко наблюдается в тех случаях, когда плазма (или кровь) вливается капельным путем вместе с глюкозо-солевым раствором. Эта вероятность возрастает, если в качестве солевого раствора используется раствор Рингера, так как неоднократно подчеркивалось, что белки плазмы могут связаться с ионами кальция в малорастворимый комплекс. В связи с этим в последние годы мы вводим плазму одномоментно до установки капельного вливания, затем промываем иглу введением небольшого количества изотонического раствора хлористого натрия и только после этого присоединяем систему для капельного вливания.

Другой причиной прекращения тока жидкости в системе может быть неправильная фиксация иглы, когда ее острие упирается в стенку вены и растягивает ее. В этом случае создаются предпосылки для образования тромба. Введение жидкости через иглу слишком большого диаметра может быть причиной спазма сосуда.

При длительном капельном внутривенном вливании (2 суток и более) создается опасность развития тромбофлебита. Для предупреждения этого осложнения рекомендуется периодическая смена всей системы стерильной аппаратурой (1 раз в 12 часов), добавление антибиотиков к вливаемым растворам, использование полихлорвиниловых трубочек. Форсированное введение больших количеств жидкости в ряде случаев ведет к развитию отека легких.

В этой связи следует остановиться на трудностях, возникающих при проведении регидратационной терапии ребенку, у которого имеется мелкогнездная пневмония. На-

личие воспалительного процесса в легких не является противопоказанием к парентеральной терапии, но в таких случаях ее следует проводить особенно осторожно. Капельные вливания следует прекратить, как только явления сосудистого коллапса и угроза шока ликвидируются. Для этого в большинстве случаев достаточно кратковременных вливаний — в течение 4—6 часов; устранение дефицита воды и солей осуществляют пероральным путем или с помощью подкожных капельных вливаний.

Довольно грозным осложнением является судорожный синдром. В начале капельных внутривенных вливаний судороги чаще всего бывают связаны с основным заболеванием. Но если они возникают через несколько часов, то следует опасаться вероятности отека мозга в связи с осмотической гипотонией плазмы (недостаток соли) или алкалозом при избытке бикарбоната натрия, а также при значительных потерях хлора (пилоростеноз).

Недостаточное введение хлористого натрия, особенно при соледефицитном типе эксикоза, может привести к развитию симптомокомплекса водной интоксикации. Состояние ребенка при этом резко ухудшается, развивается кома, усиливаются желудочно-кишечные расстройства, появляются мышечные подергивания, тонические и клонические судороги, сосудистый коллапс. Следует иметь в виду, что состояние водной интоксикации может развиться и при пероральной регидратации, когда ребенку дают в виде питья только растворы глюкозы.

Повышение тонуса мышц, чрезмерная мышечная возбудимость и появление признаков тетании обычно свидетельствуют о развитии гипокальциемии с алкалозом. Нередко такая картина наблюдается по выходе ребенка из состояния ацидоза (постацидотическое состояние по Rapoport), в связи с чем показано введение препаратов кальция (например, 2 мл 10% раствора глюконата кальция внутривенно).

Одним из осложнений внутривенной терапии может явиться синдром гипокалиемии.

Нарушение стерильности растворов и аппаратуры может быть причиной пирогенных реакций.

Правильно назначенная терапия и постоянное наблюдение за больным ребенком служат гарантией успешного проведения регидратации.

4. Нейротоксический синдром

Нарушения нервной деятельности и расстройства кровообращения, характеризующие токсический синдром при желудочно-кишечных и некоторых других заболеваниях (респираторные вирусные инфекции, пневмония, острые инфекционные заболевания), в ряде случаев не сопровождаются явлениями обезвоживания; более того, в клинической картине этой разновидности токсикоза бывают выражены явления гипергидратации тканей — общая пастозность кожи, отек мозга и повышение внутричерепного давления, отек легких и т. д. В отличие от кишечного токсикоза с эксикозом данная форма получила наименование нейротоксического синдрома, и хотя этот термин подвергается критике, применимость его в клинике раннего возраста вполне оправдана: понятие нейротоксикоза означает прямое, непосредственное воздействие бактериальных токсинов, токсических продуктов, вирусов, продуктов иммунологических реакций на центральные отделы нервной системы.

Основными клиническими проявлениями нейротоксикоза можно считать следующие:

1. Нарушение сознания различной степени вплоть до комы.
2. Общие генерализованные тонические и клонические судороги на фоне выраженной мышечной гипотонии.
3. Расстройства терморегуляции и теплопродукции — гипертермия.
4. Расстройства дыхания — частое глубокое дыхание, гипервентиляция.
5. Нарушения сердечной деятельности: коронарная недостаточность (тахикардия, изменения электрокардиограммы — смещение интервала S—T).
6. Расстройства кровообращения по типу «централизации»: повышенное артериальное давление сочетается с уменьшенной пульсовой амплитудой.
7. Нарушение функции почек: олигурия, анурия.
8. Расстройства осморегуляции, преобладание гиперэлектролитемии, задержка жидкости в тканях.
9. Анамнез: внезапное начало (рвота и жидкий стул присоединяются позднее).

Перечисление важнейших симптомов нейротоксикоза показывает, насколько сложным и затруднительным мо-

жет оказаться дифференциальный диагноз основного заболевания, особенно в первые его часы, когда почти в равной степени могут предполагаться токсическая дизентерия, грипп или другие респираторные вирусные инфекции.

Нейротоксический синдром может наблюдаться при стафилококковой инфекции, менингитах и менингоэнцефалитах, а также при острых детских инфекционных заболеваниях. У детей старше 1 года в клинике нейротоксического синдрома удается уловить специфические признаки инфекции, осложнившейся токсикозом; у детей грудного возраста такие признаки могут почти полностью отсутствовать, особенно в первые дни болезни, поэтому меры борьбы с тяжелыми последствиями «удара» приобретают при нейротоксическом синдроме не менее важное значение, чем этиотропная терапия.

Мы сочли целесообразным сопоставить клиническую картину нейротоксического синдрома и сопорозно-адинамической фазы токсикоза с эксикозом (табл. 41).

В связи с чрезвычайной тяжестью и бурным, иногда молниеносным течением нейротоксикоза сведения, которыми мы располагаем в отношении патогенеза, до настоящего времени еще не позволяют составить полного представления о последовательности и характере реакции организма на патологический процесс. Согласно исследованиям Reilly, раздражение чревного нерва животных бактериальными токсинами, химическими, электрическими и другими раздражителями после первоначальной защитной реакции (симпатико-тоническая фаза) ведет к развитию таких явлений, которые не зависят от специфической природы раздражителя,— сосудистой атонии, повышенной проницаемости капилляров, отеку, кровоизлияниям, некрозам. Связанное с чрезмерным раздражением расстройство трофической функции нервной системы сопровождается нарушением важнейших процессов обмена. Наряду с этим токсические продукты оказывают непосредственное влияние на ферментные системы цикла Кребса и дыхательной цепи, вследствие чего наступают глубокие расстройства функций клеток, повышается внутриклеточное осмотическое давление (Boda, Kiss). Свободная вода устремляется в направлении более высокого осмотического давления, т. е. внутрь клетки, развивается отек. В результате усиленной перспирации

Таблица 41

Таблица дифференциально-диагностических признаков токсикоза

Признаки	Нейротоксикоз	Токсикоз с эксикозом
Состояние сознания	Общее беспокойство, возбуждение, реже сопор и кома	Чаще адинамия, сопор, кома
Неврологические нарушения	Резко выражены судороги, менингеальные симптомы	Во многом зависят от степени обезвоживания
Эксикоз	Отсутствует или слабо выражен	Имеется всегда
Кожа	Горячая, иногда пастозная	Холодная, сухая, дряблая, серо-землистого цвета
Температура	Как правило, гипертермия	Редко высокая, может быть понижена
Дыхание	Частое, поверхностное	Глубокое токсическое
Нарушение кровообращения	По центральному типу коронарная недостаточность («централизация»)	Чаще по периферическому типу (ангидремический коллапс)
Рвота и жидкий стул	Непостоянные признаки	Основные признаки заболевания
Содержание электролитов в крови	Чаще повышено	Повышено при вододефицитном, понижено при соледефицитном эксикозе
Артерио-венозная разница в насыщении кислородом	Уменьшена (гистотоксическая аноксия)	Увеличена (застойная аноксия)
Изменения со стороны крови	Лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов	Признаки сгущения крови (повышение содержания общего белка, повышенная вязкость крови, высокий показатель гематокрита)

(гипертермия, гипервентиляция) вода выходит из внеклеточного пространства, следствием чего оказывается гиперэлектролитемия. Возможно, что повышение осмотического давления во внеклеточной жидкости (гиперна-

триемия), нередко отмечаемое у больных, является выражением компенсаторной реакции, направленной против сдвига воды в клетки. Осуществляется эта реакция за счет мобилизации осмотически активных веществ из депо (например, натрия из костной системы).

Раздражение центров теплорегуляции способствует усиленному высвобождению энергии макроэргических соединений (АТР, креатин-фосфат), усиливается теплопродукция, в то же время процессы аккумуляции энергии в связи с расстройствами процессов окислительного фосфорилирования резко нарушены. Таким образом, важнейшей угрозой для жизнедеятельности всего организма оказывается истощение энергетических ресурсов, наиболее опасное для клеток нервной системы и миокарда. Выражением энергетического голодания со стороны сердца служит острая коронарная недостаточность (тахикардия, расширение границ сердца, смещение интервала $S—T$ на электрокардиограмме).

Патоморфологическая картина, наблюдающаяся у детей при явлениях нейротоксического синдрома, аналогична экспериментальным данным Рейи и характеризуется преобладанием отечного компонента, кровоизлияниями, венозным застоем по органам (Р. В. Громова, А. В. Чебуркин, 1961).

Возникновение нейротоксического синдрома нельзя объяснить только «агрессивностью» патогенного агента, вызвавшего заболевание. Патогенез его тесно связан с состоянием физиологической реактивности ребенка, с особенностями его нервной системы и обмена веществ. Несовершенство нервной регуляции обмена, более высокое содержание воды в организме ребенка раннего возраста, чем у старших детей или у взрослых, напряженность водно-минерального обмена являются факторами, которые способствуют более частому развитию отека и набухания клеток мозга и других органов. В целом патогенез, клиника и лечение нейротоксического синдрома до последнего времени остаются малоизученными. Бурное течение заболевания, сопровождающееся нейротоксикозом, затрудняет его детальное клиническое изучение. Развитие нейротоксикоза нередко ведет к быстрой смерти от заболевания, начальные симптомы которого настолько слабо выражены, что им не придают особого значения; в то же время ухудшение общего состояния

происходит катастрофически и летальный исход может наступить в первые часы пребывания ребенка в больнице. Такие состояния требуют быстрой ориентации врача в характере развивающегося синдрома и проведении неотложной терапии.

В качестве клинического примера, иллюстрирующего течение нейротоксического синдрома у ребенка, приводим следующее наблюдение.

Сережа Ц., 5 месяцев, поступил в грудное отделение больницы имени Дзержинского 21 декабря 1959 г. в тяжелом состоянии с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция. Родители здоровы. Родился от первой беременности с весом 2500 г, закричал после искусственного дыхания. К груди приложен на 5-е сутки, сосал плохо, но в дальнейшем брал грудь активно. Из родильного дома выписан на 10-й день с весом 2450 г. Вскармливался грудью матери, с 2 месяцев — донорским молоком и молочными смесями. Получал соки, витамин D в профилактических дозах. Развивался удовлетворительно, в 2 месяца вакцинирован против оспы.

С 14 декабря 1959 г. отмечались явления катара верхних дыхательных путей — легкий насморк, кашель. Через 4 дня повысилась температура. Вызванный на дом врач заподозрил пневмонию; лечение инъекциями пенициллина внутримышечно оказалось безуспешным, и ребенок был направлен в больницу.

При поступлении состояние тяжелое, температура 37,5°, выражены катаральные явления: зев гиперемирован, насморк, кашель. В легких единичные сухие хрипы, тоны сердца отчетливы, стул нормальный.

В ночь на 22 декабря резкое ухудшение общего состояния, угнетение сознания до комы, температура 40,9°, резкая одышка, клонико-тонические судороги. Утром ребенок без сознания, температура 41,2°, глаза полуоткрыты, взгляд устремлен вдаль, зрачки узкие, клонико-тонические судороги всего тела, дыхание клокочущее, в легких обилие влажных разнокалиберных хрипов. Периодически остановки дыхания, пульс не пальпируется, по тонам сердца подсчитать его частоту не удается из-за хрипов, глухости тонов и резкой тахикардии.

Живот мягкий, край печени выступает на 2 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпируется. Рвоты нет, стула и мочеиспускания с момента ухудшения состояния не было. Признаки эксикоза отсутствуют. Ригидности затылочных мышц не отмечается.

В сыворотке крови содержание натрия 170 м-экв/л, калия — 4,9 м-экв/л. Введен хлоралгидрат (20 мл 2% раствора в клизме) без эффекта.

Судороги прекратились после внутримышечного введения 0,5 мл 2,5% раствора промазина (в 2 мл 5% раствора глюкозы). Внутривенно введено 0,2 мл 0,05% раствора строфантина в 10 мл 20% раствора глюкозы. Дыхание после этих мероприятий стало ровным, но сохранялось угнетение сознания. Конъюнктивальные рефлексы отсутствуют. Артериальное давление 50 мм рт. ст. (максимальное). Несмотря на явления сосудистого коллапса от капельных внутривенных вливаний решено воздержаться. Пульс 160 в минуту при t° тела 38,2°.

Через 6 часов после начала терапии ребенок стал выходить из состояния глубокой комы. Повторно внутривенно введен строфантин (0,1 мл 0,05% раствора), внутримышечно — промазин (0,25 мл 2,5% раствора). Артериальное давление 80/60 мм рт. ст. В легких мелкие влажные хрипы по паравертебральным линиям.

На электрокардиограмме, снятой в разгар токсикоза, признаки коронарной недостаточности: смещение интервала *S—T* ниже изолинии, слияние зубцов *T* с зубцами *P* очередной систолы.

В последующие 3 дня температура снизилась до нормы, состояние ребенка удовлетворительное. Под влиянием антибиотиков (стрептомицин по 100 000 ЕД 2 раза в день внутримышечно) и других средств комплексной терапии изменения со стороны легких постепенно ликвидировались. Содержание натрия в сыворотке крови 145 м-экв./л, калия — 5 м-экв./л.

Заключение: нейротоксический синдром возник у ребенка в связи с острой респираторной вирусной (?) инфекцией, осложнившейся двусторонней пневмонией. Особенностью его течения явилось развитие острой коронарной недостаточности и гипернатриемии.

Выделение особой формы токсикоза, основным признаком которой является расстройство коронарного кровообращения (гипермотильный токсикоз по Kiss), едва ли оправдано, так же как и других разновидностей острой интоксикации — гипервентиляционного синдрома (Керпель - Фрониус), гипертермического синдрома (Rössler, Polaček). Все эти формы представляют собой, по-видимому, лишь фазы одного и того же процесса.

Таким образом, в патогенезе нейротоксического синдрома выявляется целый ряд особенностей, вследствие чего некоторые основные моменты комплексного лечения принципиально отличаются от терапевтической тактики при токсикозе с эксикозом. Прежде всего капельные внутривенные вливания, почти незаменимые при кишечном токсикозе, в большинстве случаев нейротоксикоза противопоказаны, так как могут способствовать развитию явлений отека и набухания мозга. Более обоснованной оказывается дегидратационная терапия — дробные внутривенные вливания 20% раствора глюкозы, а также плазмы или поливинилпирролидона.

Опыт показывает, что введение так называемых сердечных средств типа кордиамина не достигает цели, так как эти препараты способствуют еще большему повышению тонуса прекапилляров. Явления коронарной недостаточности служат прямым показанием к введению глюкозидов (строфантин 0,1—0,2 мл 0,05% раствора внутривенно 1—2 раза в сутки), а при умеренных проявлениях строфантин назначают в каплях внутрь.

В борьбе с явлениями интоксикации показаны антибиотики широкого спектра действия (тетрациклин, олеандомицин, гликоциклин), при подозрении на кишечную инфекцию — препараты грамотрицательного спектра (стрептомицин, неомицин, левомицетин). Выбор и дозировка антибиотиков прежде всего зависят от характера основного заболевания. Мощным антитоксическим действием обладают соответствующие сыворотки (например, противодизентерийная), техника введения которых хорошо известна практическим врачам.

При нейротоксическом синдроме вполне обосновано введение нейроплегических препаратов (2,5% раствор аминазина, а также пипольфена или дипразина в общей суточной дозировке 4—6 мг/кг веса) (Ю. Е. Вельтищев и Б. А. Зулумян, А. В. Чебуркин). В начальном периоде искусственное подавление ряда реакций организма, обычно неадекватных раздражителю, позволяет избежать развития тяжелых, необратимых изменений во внутренних органах, идентичных тем, которые наблюдаются во второй фазе феномена Рейи. В сущности противолихорадочное и противосудорожное действие нейроплегических препаратов ведет к резкому уменьшению неоправданных затрат энергии.

В качестве одного из средств дегидратационной терапии некоторые авторы (Reimold и соавторы), используют препараты диуретического действия (гипотиазид, циклотиазид, меркузал).

Вероятность истощения функций коры надпочечников, а также патологическая проницаемость капилляров служат основанием для введения в комплексное лечение нейротоксикоза гормональных препаратов. Проведенные нами совместно с Н. М. Златковской исследования содержания 11-гидроксикортикостероидов в плазме крови в остром периоде нейротоксикоза при острых респираторных вирусных инфекциях свидетельствуют об усилении продукции этих гормонов. Содержание 11-гидроксикортикостероидов у многих детей достигало 50 γ% при норме 8—30 γ%. То же самое было обнаружено при токсической дизентерии (Ю. Е. Вельтищев, М. С. Игнатова, В. И. Крылов, М. С. Ефимов, 1964).

Введение стероидных гормонов с лечебной целью (кортизона 5 мг/кг или гидрокортизона 1 мг/кг в сутки

внутримышечно 3—5 дней) обосновывается следующими соображениями:

1) стероидные гормоны подавляют активность аденогипофиза, секретирующего АКТГ, в связи с чем в известной степени предупреждается вероятность истощения коры надпочечников;

2) эти препараты снижают повышенную сосудистую проницаемость капилляров, ослабляя тем самым экссудативные процессы («серозное воспаление»);

3) в известной степени эти препараты тормозят реакцию антиген — антитело и направлены против аллергических факторов патогенеза токсикоза;

4) известны такие проявления нейротоксикоза (синдром Уотерхауз—Фридериксена), при которых тяжесть общей клинической картины определяется возникновением кровоизлияния в надпочечники.

От приведенной схемы лечения нейротоксического синдрома приходится отступать при развитии сосудистого коллапса; в этом случае показаны капельные внутривенные вливания 10% или 20% раствора глюкозы (6—12 часов в зависимости от выраженности коллапса) 50—100 мл на 1 кг веса, при этом особенно полезно сочетать введение раствора глюкозы с переливаниями плазмы или ее заменителей. Учитывая вероятность серьезных расстройств осмотического равновесия в жидкостях и тканях организма, выраженную тенденцию к гиперэлектролитемии, от введения солевых растворов при нейротоксикозе следует воздерживаться, так как они способствуют нарастанию явлений отека и набухания мозга. При развитии коллапса показаны средства, тонизирующие сосудистую систему,— кордиамин, адреналин, норадреналин. Обязательным элементом комплексного лечения нейротоксического синдрома является введение витаминов, особенно витаминов комплекса В, С, рутина.

Проведение чайно-водной диеты и дробного кормления — важнейшего элемента комплексной терапии при токсикозе с эксикозом — в большинстве случаев нейротоксикоза не обосновано.

Рассмотренными выше типами токсикоза—кишечным токсикозом с эксикозом и нейротоксикозом—не ограничивается то многообразие клинических проявлений интоксикации и расстройств гомеостазиса, которое встречается в раннем детском возрасте; реакции нервной, ней-

ро-эндокринной систем, клеточные и гуморальные механизмы защиты индивидуальны, и, хотя специфические черты инфекции у маленьких детей зачастую трудно уловимы, нельзя не считаться с известным тропизмом токсинов. Отсюда токсические состояния чрезвычайно сложно уложить в какую-либо схему, точно так же как предложить универсальный метод их лечения. Совершенно очевидно, что комплексная терапия должна строиться по индивидуальному плану, каждая деталь которого должна быть тщательно продумана и обоснована. Существование двух основных форм токсикоза при желудочно-кишечных заболеваниях едва ли можно подвергнуть сомнению. Возможно, что с расширением фронта биохимических исследований будут вскрыты новые звенья патогенеза токсического синдрома, установлены новые его разновидности, но пока целям практической педиатрии вполне удовлетворяет существующий подход: гомеостатическое и патогенетическое лечение токсикоза с эксикозом и нейротоксикоза в ряде моментов имеет принципиальные отличия, а правильная тактика с самого начала лечения во многом определяет прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

Абрамова Е. В., Фром А. А. Педиатрия, 1962, № 4, стр. 35.

Алешин Б. В. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1960, стр. 94.

Алешин Б. В. В кн.: БМЭ, 1961, т. 19.

Альперн Д. Е. В кн.: Проблемы реактивности и шока. М., 1952.

Атаманов Г. С. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1959, т. 4, № 5, стр. 68.

Атаманов Г. С. Тер. арх., 1962, т. 34, в. 3, стр. 111.

Афиногенова С. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1955, т. 1, № 5, стр. 105.

Бендерская С. М. Педиатрия, 1957, № 2, стр. 23.

Беркович И. М. Клиника и терапия токсических форм желудочно-кишечных заболеваний у детей раннего возраста. Дисс. докт. М., 1945.

Билас Л. М., Вельтищев Ю. Е., Таболин В. А. Педиатрия, 1963, № 1, стр. 54.

Благман Г. Ф., Эстрин Э. И., Дворкина Э. Б., Минц О. Я. Клин. мед., 1951, № 5, стр. 59.

Благословенский Г. С. Вопр. охр. мат. и дет., 1963, № 6, стр. 20.

Богомолец А. А. К вопросу о микроскопическом строении и физиологическом значении надпочечных желез в здоровом и больном организме. Дисс. СПБ, 1909.

Богопольская П. В. Педиатрия, 1953, № 1, стр. 37.

Бондаренко Б. Б. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1965, № 1, стр. 114.

Бриккер В. Н. Нарушения электролитного обмена при сердечно-сосудистых заболеваниях. М., 1965.

Бубнова М. М., Щербатова Е. И., Фадеева М. А. Вопр. охр. мат. и дет., 1963, № 2, стр. 44.

Валентинович А. А. Педиатрия, 1964, № 9, стр. 3.

Ванюков Н. В. Нарушение водно-минерального обмена и гемодинамики у детей раннего возраста с острыми желудочно-кишечными заболеваниями. Дисс. канд. М., 1963.

Васильева Л. Г. Изменение в содержании калия, натрия и хлоридов у детей, больных ревматизмом. Дисс. канд. М., 1959.

Васильева Л. Г. В кн.: Ревматизм у детей. Л., 1959, стр. 282.

Великанова Л. К. Тканевые рецепторы осморегулирующего рефлекса. Дисс. канд. Новосибирск, 1955.

Вельтищев Ю. Е. Применение нейроплегических препаратов в комплексной терапии токсических состояний у детей раннего возраста. Дисс. канд. М., 1961.

Вельтищев Ю. Е., Морозов А. И. В кн.: Вопросы сердечно-сосудистой патологии. М., 1963, стр. 153.
Вельтищев Ю. Е., Таболин В. А. Сов. мед., 1960, № 7, стр. 62.
Вельтищев Ю. Е., Билас Л. М., Мирзоев Б. М. В кн.: Кортикостероидная терапия. М., 1964, стр. 186.
Вельтищев Ю. Е., Златковская Н. М., Фельдман М. Г. Лабор. дело, 1961, № 7, стр. 8.
Вельтищев Ю. Е., Машкеев А. К., Мирзоев Б. М., Быкова Н. С. Лабор. дело, 1963, № 3, стр. 30.
Вовси М. С., Благман Г. Ф. Нефриты и нефрозы. М., 1955.
Вовси М. С., Ратнер М. Я. В кн.: Актуальные вопросы практической медицины. М., 1961, № 5, стр. 23.
Воротынцева Н. В. Педиатрия, 1962, № 1, стр. 20.
Гинецинский А. Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия. М.—Л., 1963.
Гинецинский А. Г. В кн.: Физиологические методы в клинической практике. Л., 1959, стр. 139.
Гинецинский А. Г., Бройтман А. Я., Иванова Л. Н. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1954, № 8, стр. 38.
Гундобин Н. П. Особенности детского возраста. СПБ, 1906.
Дергачев И. С. Педиатрия, 1954, № 4, стр. 14.
Домбровская М. П. Вопр. охр. мат. и дет., 1962, № 5, стр. 43.
Домбровская Ю. Ф. Витаминная недостаточность у детей. М., 1962.
Дурмишьян М. Г. О механизмах эффекторов афферентных раздражений. М., 1955.
Езерский Р. Ф. Педиатрия, 1965, № 11.
Зак И. Р., Таболин В. А., Фельдман М. Г., Вельтищев Ю. Е. Акуш. и гин., 1962, № 4, стр. 59.
Зарецкий И. И. Клиническая физиология и методы функциональной диагностики почек. М., 1963.
Звягинцева С. Г., Большакова А. М., Дорофеева Т. Н. В кн.: Кортикостероидная терапия. М., 1964, стр. 78.
Зелигер Б. Н. Педиатрия, 1960, № 2, стр. 7.
Зелигер Б. Н. Вопр. охр. мат. и дет., 1960, № 4, стр. 45.
Златковская Н. М. Педиатрия, 1962, № 6, стр. 33.
Зузанова В. И. Парезы кишечника у детей раннего возраста (экспериментально-клинические исследования). Т. 1—5. Дисс. докт. Одесса, 1956.
Иванов Г. Хромаффинная и интерреналовая системы организма. М.— Л., 1930.
Игнатова М. С. Вопр. охр. мат. и дет., 1965, № 3, стр. 15.
Капланский С. Я. Минеральный обмен. М.— Л., 1938.
Капланский С. Я. Кислотно-щелочное равновесие организма и его регуляция. М., 1940.
Касаткин Н. И. Очерк развития высшей нервной деятельности у ребенка раннего возраста. М., 1951.
Кассирский И. А., Милявская Ю. Л. Тер. арх., 1964, т. 36, в. 1, стр. 5.
Кац Л. Д. Педиатрия, 1964, № 4, стр. 67.
Клайшевич Г. И., Вельтищев Ю. Е., Морозов А. И. Педиатрия, 1964, № 1, стр. 9.

Кометиани Л. А. В кн.: Проблемы современной физиологии мышечной системы. Тбилиси 1956, стр. 541.

Кост Ф. Сов. мед., 1961, № 6, стр. 13.

Кравчинский Б. Д. Физиология водно-солевого обмена. Л., 1963.

Кравчинский Б. Д. Современные основы физиологии почек. Л., 1958.

Красногорский Н. И. Высшая нервная деятельность ребенка. Л., 1958.

Крехова М. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1960, № 2, стр. 25.

Кушкий Р. О., Фельдман М. Г. Клин. мед., 1941, № 7—8, стр. 85.

Маслов М. С. Патогенез и лечение токсической диспепсии. М., 1955.

Маслов М. С. Труды 7-го Всесоюзного съезда детских врачей. Л., 1959, стр. 134.

Маслов М. С. Лекции по факультетской педиатрии, ч. 2, Л., 1960.

Маслов М. С., Валентинович А. А. В кн.: Многотомное руководство по педиатрии. М., 1963, т. 4, стр. 307.

Маслов М. С., Волотов А. Н. В кн.: Многотомное руководство по педиатрии. М., 1963, т. 4, стр. 42.

Матвеев М. П., Вельтищев Ю. Е., Машкеев А. К., Морозов А. И. Педиатрия, 1962, № 8, стр. 31.

Машкеев А. К. Материалы к исследованию фильтрационной функции почек при нефритах у детей. Дисс. канд. М., 1964.

Машкеев А. К., Мирзоев Б. М., Вельтищев Ю. Е., Матвеев М. П. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1963, № 4, стр. 121.

Мендельсон М. М. Тер. арх., 1961, т. 33, № 1, стр. 19.

Мерзон А. К. Клин. мед., 1961, № 5, стр. 6.

Мерзон А. К., Седой Г. Г. Клин. мед., 1963, № 10, стр. 73.

Миронович В. К. Педиатрия, 1950, № 1, стр. 25.

Миронович В. К. Педиатрия, 1960, № 12, т. 5.

Морев В. И. В кн.: Сборник трудов, посвящ. М. С. Маслову. Л., 1937, стр. 321.

Морозов А. И. Нарушения водно-электролитного обмена в активной фазе ревматизма у детей. Дисс. канд. М., 1964.

Мясников А. Л. В кн.: Применение стероидных гормонов в клинике внутренних болезней. М., 1962.

Никитин П. И. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1953, т. 35, № 2, стр. 21.

Николаев Н. М. Регуляция обмена веществ и некоторые ее особенности в раннем детском возрасте. М., 1948.

Нисевич Н. И., Аванесова А. Г. Дизентерия и другие кишечные инфекции у детей раннего возраста. М., 1962.

Ойвин И. А. Пат. физиол. и экспер. тер., 1959, № 3, стр. 1.

Омбрадос В. Ф. Вопр. охр. мат. и дет., 1957, № 4, стр. 80.

Панков Ю. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1956, № 5, стр. 13.

Парин В. В. и Меерсон Ф. З. Очерки клинической физиологии кровообращения. М., 1960.

Пендль Ф. В кн.: Достижения кардиологии. М., 1959, стр. 233.

Персианинов Л. С. Антенатальная охрана плода. М., 1964.
Петровский В. В. Арх. пат., 1956, т. 18, № 8, стр. 43.
Петрунькин М. Л., Петрунькина А. М. В кн.: Возрастная биохимия. Л., 1956, стр. 70.
Попова-Латкина Н. В. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1961, т. 7, № 5, стр. 97.
Пузик В. И. Возрастная морфология желез внутренней секреции у человека. М., 1951.
Пунченок Н. А., Потоцкая Л. Е., Подольская И. Ю. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1963, № 2, стр. 67.
Пытель А. Я., Голигорский С. Д. Пиелонефрит. М., 1961.
Пытель А. Я., Голигорский С. Д. Клин. мед., 1964, № 8, стр. 7.
Ратнер М. Я. В кн.: Актуальные вопросы урологии. М., 1962, стр. 206.
Ратнер М. Я. В кн.: Руководство по внутренним болезням. Т. 9, М., 1963.
Ратнер Н. А. Болезни почек и гипертония. М., 1965.
Рейзельман С. Д. Болезни почек. Киев, 1956.
Рейзельман С. Д. Клин. мед., 1960, т. 38, № 7, стр. 21.
Розенталь А. С., Котельникова Е. П., Фельдман М. Г., Зубкова В. Л. Педиатрия, 1961, № 10, стр. 27.
Сахацкая Т. С., Бурова Е. К. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1965, № 3, стр. 68.
Святкина К. А. К патогенезу рахита. Дисс. докт. М., 1954.
Святкина К. А., Хвуль А. М., Рассолова М. А. Рахит. М., 1964.
Семенова Е. И. Педиатрия, 1960, № 3, стр. 8.
Серов В. В. Арх. пат., 1962, № 10, стр. 3.
Сигидин Я. А. Тер. арх., 1954, т. 26, в. 4, стр. 32.
Сиротинин В. Н. К вопросу о влиянии солей калия на сердце и кровообращение. Дисс. СПБ, 1884.
Скворцов В. И. Ацидоз и алкалоз в медицине. М., 1929.
Сперанский Г. Н. В кн.: Проблемы теоретической и практической медицины. М., 1937, стр. 23.
Сперанский Г. Н. Труды 6-го Всесоюзного съезда детских врачей. М., 1948.
Сперанский Г. Н. В кн.: Руководство для врачей яслей и домов ребенка. М., 1954, стр. 96.
Сперанский Г. Н., Гамбург Р. Л., Матвеев М. П. Педиатрия, 1959, № 1, стр. 16.
Степанова К. П. В кн.: Материалы теоретической и клинической медицины. Томск, 1963, в. 2, стр. 132.
Сухарева А. Е. Педиатрия, 1951, № 5, стр. 11.
Тареев Е. М. Нефриты. М., 1958.
Толкачевская Н. Ф. Развитие процессов обмена у детей первого года жизни. М., 1960.
Тур А. Ф. Физиология и патология детей в период новорожденности. М.— Л., 1955.
Тур А. Ф. Справочник по диететике раннего возраста. М., 1959.
Усов И. Н. Особенности водно-солевого обмена при брайтовой болезни у детей. Дисс. докт. Минск, 1964.

Филатов Н. Ф. Семиотика и диагностика детских болезней. М., 1949.
Фридман А. Э. Педиатрия, 1961, № 10, стр. 80.
Фридман М. И. Педиатрия, 1964, № 9, стр. 21.
Хохол Е. Н. Бактериальная дизентерия и колиэнтериты у детей. М., 1960.
Черепова С. А. К патологии водного обмена. Дисс. канд. М., 1950.
Черниговский В. Н. В кн.: Современные вопросы нервизма в физиологии и патологии. М., 1958, стр. 343.
Чудновская М. В. Вопр. охр. мат. и дет., 1965, № 3, стр. 21.
Чудновский Г. С. Вопр. мед. химии, 1959, т. 9, № 6, стр. 458.
Чудновский Г. С. Тер. арх., 1962, т. 34, в. 1, стр. 31.
Щербатова Е. И. Тезисы доклад. научной конференции 2-го Московск. мед. ин-та. М., 1961, стр. 56.
Эпштейн Я. А. Распределение электролитов в живом организме. Душанбе, 1957.
Юдаев Н. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1955, № 1, стр. 118.
Юдаев Н. А. Химические методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. М., 1959.
Эскин И. А. В кн.: Современные вопросы эндокринологии. М., 1960, стр. 169.
Юдаев Н. А., Панков Ю. А. Пробл. эндокринол. и гормонотер., 1958, № 2, стр. 35.
Булбука И., Гаврилеску С., Дейтш Г., Диаконеску Н. Методы исследования гидроэлектролитического равновесия. Бухарест, 1962.
Керпель-Фрониус Э. Патология и клиника водно-солевого обмена. Будапешт, 1964.
Кишш П. Г. Педиатрия, 1959, № 3, стр. 8.
Пенчев И. Эндокринно-обменная диагностика. София, 1962.
Рачев Л., Статева Ст., Тодоров И., Антова В. Токсикоза в ранната детска възраст, София, 1957.
Тодоров Й. Клинические и лабораторные исследования в педиатрии. София, 1963.
Фелди М. Венгерская медицина, 1962, № 4, стр. 3.
Aarskog D. Acta paed. Scand., 1965, suppl. 158.
Adam A. Sauglings enteritis. Stuttgart, 1956.
Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London, 1855.
Adesman J., Goldberg M., Castelman L., Friedman I. S. Metabolism, 1960, v. 9, p. 561.
Амбурже Ж. и др. Почечная недостаточность. Перев. с франц. М., 1965.
Barker I. N. Med. clin. N. Amer., 1963, v. 47, p. 873.
Barness L. A. Ped. Clin. N. Amer., 1959, v. 6, p. 19.
Barness L. A., Young L. N. Ped. Clin. N. Amer., 1964, v. 11, p. 3.
Barnett H. L. Pediatrics, 1950, v. 5, p. 171.
Baskin J. L., Keith H. M., Scribner B. H. Am. J. Dis. Child., 1952, v. 83, p. 618.

Batchelor Th. M., Mosher R. E. Am. J. med. Sci., 1960, v. 239, p. 95.
Batterman R. Am. Heart J., 1951, v. 42, p. 311.
Berliner R. W., Hilton J. G., Kennedy T. J. J. clin. Invest., 1949, v. 28, p. 770.
Berlyne G. M. Clin. Sci., 1960, 19, v. 4, p. 619.
Berlyne G. M., Macken A. Clin. Sci., 1962, v. 22, p. 315.
Bernstein J., Meyer R. J. Pediat., 1961, v. 59, p. 657.
(Bersin T.) Берзин Т. Биохимия гормонов. Пер. с нем. М., 1964.
Bessau G., Uhse. Dtsch med. Wschr., 1939, Bd. 65, S. 1405.
Boda D., Kiss A. Helv. paediat. acta, 1955, v. 10, p. 17.
Boda D., Kiss S. Acta med. Acad. Sci. hung., 1957, v. 11, p. 97.
Bott P. A. J. Biol. Chem., 1941, v. 141, p. 291.
Briggs A. P., Fowell D. M., Hamilton W. F., Remington J. W., Wheeler N. C., Winslow J. A. J. clin. Invest., 1948, v. 27, p. 810.
Brod J. Die Nieren. Berlin, 1964.
Brod J., Fejfar Z. Quart. J. Med., 1950, v. 19, p. 187.
Brown-Sequard Ch. C. R. Acad. Sci., 1856, v. 43.
Brusilov S. W., Cooke R. E. Ped. Clin. N. Amer., 1959, v. 6, p. 99.
Buonocore, Saggese. Minerva pediat., 1951, v. 3, p. 26.
Burgemeister G. Z. ges. inn. Med., 1958, Bd. 13, S. 21.
Butler A. M., Talbot N. B. New Engl. J. Med., 1944, v. 231, p. 621.
Butler A. M., Talbot N. B., Crauford J. D., MacLachlan E. A., Appleton J. Am. J. Dis. Childh., 1946, v. 72, p. 481.
Cardozo R. H., Edelman I. S. J. clin. Invest., 1952, v. 31, p. 280.
Cathala I. Acta paediat., 1954, v. 43, suppl. 100.
Chaptal J. Sem. Hôp. Paris, 1955, v. 31, p. 2468.
Chaptal J., Jean R., Loubatiers R. Sem. Hôp. Paris, 1955, v. 31, p. 2473.
Chaptal J., Jean R. et al. Sem. Hôp. Paris, 1955, v. 32, p. 587.
Clayton B. E., Edwards R. W. H., Renwick A. G. C. Arch. Dis. Childh., 1963, v. 38, p. 49.
Cooke R. E. Pediatrics, 1955, v. 16, p. 555.
Cort J. H. Acta med. Hungar., 1955, v. 8, p. 347.
Cort J., Fencl V. Tělesne tekutiny. Praha, 1957.
Csapo J., Kerpel-Fronius E. Mschr. Khr., 1933, Bd. 58, S. 147.
Dancis I., Osborn I., Schwartz R., Ward R. S., Whittemore I. Med. Clin. N. Amer., 1949, v. 33, p. 851.
Darrow D. C. J. Pediat., 1946, v. 28, p. 515.
Darrow D. C. Am. J. Dis. Childh., 1946, v. 72, p. 444.
Darrow D. C. New Engl. J. Med., 1950, v. 242, p. 1014.
Darrow D. C. В кн.: Moderne Probleme der Pädiatrie. Basel, 1954, p. 205.
Darrow D. C. Ped. Clin. N. Amer., 1959, v. 6, p. 29.
Darrow D. C., Pratt E. J. A. M. A., 1950, v. 143, p. 365.
Darrow D. C., Iannet H. J. Clin. Invest., 1935, v. 14, p. 266.
Darrow D. C., Harrison H. E., Taffel M. J. biol. Chem., 1949, v. 130, p. 487.

D a v i s I. O. B. кн.: Hormones and the kidney. London — New York, 1963, p. 335.
De Moore P., Stteno O., Raskin M., Hendrick A. Acta endocr., 1960, v. 33, p. 297.
Debray P. Sem. Hôp. Paris, 1962, v. 38, p. 301.
Debre R., Royer P. Sem. Hôp. Paris, 1954, v. 30, p. 3232—3243.
Della Porta A., Mussa G. Minerva pediat., 1961, v. 13, p. 929.
Deming Q. B., Leutscher J. A. Proc. Soc. exp. Biol., 1950, v. 73.
Dennis J. L. Ped. Clin. N. Amer., 1962, v. 9, p. 911.
Dieckhoff I. Dtsch. med. Wschr., 1952, Bd 77, S. 1021.
Dittrich I. K. Z. Kinderheilk., 1952, Bd 72, S. 29.
Droese W. Arch. Kinderheilk., 1952, Bd 144, S. 98.
Droese W., Stolley H. Arch. Kinderheilk., 1956, Bd 153, S. 40.
Edelman J. S., Leibman J. Am. J. Med., 1959, v. 27, p. 256.
Eder H. A. et al. J. clin. Invest., 1954, v. 33, p. 636.
Elkinton J. R., Danowski T. S. The body fluids. Baltimore, 1955.
Elkinton J. R., Squires R. D., Bluemle L. W. Circulation, 1952, v. 5, s. 58.
(Eppingeretal.). Эппингер Т. и др. Серозное воспаление. Киев, 1938.
Fanconi G. Schweiz. med. Wschr., 1939, Bd 69, S. 921.
Fanconi G. Helv. paediat. Acta. 1949, v. 4, p. 475.
Fanconi G. Dtsch. med. Wschr, 1954, Bd 79, S. 1773.
(Fanconi G.) Фанкони Г. В кн.: Многотомное руководство по педиатрии. М., 1960.
Fanconi G. Dtsch. med. Wschr., 1962, Bd 87, S. 981.
Fanconi G., Wallgren A. B кн.: Lehrbuch der Pädiatre. Basel — Stuttgart, 1958.
Finkelstein H. Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. I. Auflage. Berlin, 1911.
Fischer D. A., Dyle H. R., Porbes J. C., Beard A. G., Panor F. C. Am. J. Dis. Child., 1963, v. 106, p. 137.
Fox Ch. L., Mc Cune Dy. Am. J. med. Sci., 1948, v. 216, p. 1.
Friedberg Ch. K. Circulation, 1957, v. 16, p. 437.
Friss-Hansen B. Acta paediat., 1954, v. 43, p. 444.
Friss-Hansen B. Helv. paediat. Acta, 1955, v. 10, p. 5.
Gamble J. L. Chemical anatomy, physiology and pathology of extracellular fluid, A. lecture syllabus. Boston, 1942.
Gamble J. L. Pediat., 1947, v. 30, p. 488.
Gaudino M., Levitin M. F. J. clin. Invest., 1949, v. 28, p. 1487.
Gaunt R., Birnie J. H. Hormones and body water. Springfield, 1951.
Gessler Y. Internist, 1962, v. 3, p. 672.
Gomirato-Sandrucci M., Mussa G. C., Gigliotti M. Minerva pediat., 1961, v. 13, p. 565.
Goodfellow A. M., Pocock R., McCreary I. F. Canad. med. Ass., J. 1952, v. 66, p. 8.
Govan C. D., Darrow D. C. J. Pediat., 1946, v. 28, p. 541.
Graser H. F. Mschr. Kinderheilk., 1958, Bd 106, S. 111.
Grewe H. E. Dringliche Chirurgie beim Säugling und Kind. Stuttgart, 1959.
Gribetz D. et al. J. clin. Invest., 1954, v. 33, p. 680.
Gros H., Tiling W. Dtsch. med. Wschr., 1955, Bd 80, S. 223.

Hallman N. Acta paediat., 1952, v. 41, p. 238.
Hamilton W. J., Boyd J. D., Mossman H. W. Human embriology. Cambridge, 1962.
Hanč O. Hormone. Jena, 1959.
Harms S. Arch. Kinderheilk., 1952, Bd 144, S. 125.
Harrison H. E., Finberg L. Ped. Clin. N. Amer., 1959, v. 6, p. 193.
Hegglin R. Die Klinik der energetisch-dynamischen Herzinffizienz. Basel — New York, 1947.
Hegglin R. Cardiologia, 1957, v. 31, p. 195.
Heller H. Mschr. Kinderheilk., 1958, Bd 106, S. 81.
Holliday M. A. В кн.: Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. New York, 1962.
Holliday M. A., Segar W. E. Pediatrics, 1957, v. 19, p. 823.
Holzmann M. Cardiologia, 1957, v. 31, p. 209.
Hradcova L., Heller I. Čsl. ped., 1962, v. 5, p. 531.
Hughes E. R., Seely J. R., Kelley V. C., Ely R. S. Am. J. Dis. Child., 1962, v. 104, p. 605.
Hungerland H. Arch. Kinderheilk., 1951, Bd 142, S. 33.
Hungerland H. Mschr. Kinderheilk., 1958, Bd 106, S. 90.
Hungerland H. В кн.: A Adam. Säuglings enteritis. Stuttgart, 1956, s. 233.
Hungerland H., Vogtherr H., Weber H. Helv. paediat. Acta, 1956, v. 11, p. 562.
Ikle A., Lauz R. Schweiz. med. Wschr., 1954, S. 558.
Jackson R. L., Hanna F. M., Flynn M. A. Ped. Clin. N. Amer., 1962, v. 9, p. 879.
Jaworski A. A., Farley I. E. Am. J. Dis. Child., 1950, v. 79, p. 59.
Jeune M. Maroc. med., 1957, v. 383, p. 367.
Jeune M., Carron R., Bianco E., Badon A., Filliat L. Pediatrie, 1954, v. 9, p. 341.
Jeune M., Larbre F., Filliat L. Pediatrie, 1953, v. 8, p. 431.
Johnson B. B., Lieberman A. H., Mulrow P. J. clin. Invest., 1957, v. 36, p. 757.
Iseri L. T., Boyle A. J., Douglas P. D., Chandler E., Meyrs G. B. Circulation, 1955, v. 11, p. 615.
Iseri L. T., Boyle A. J., Rosow W. A., Griffin R., Engstrom F. J. clin. Invest., 1950, 29, p. 825.
Iseri L. T., McCaughey R. S., Alexander L., Boyle A. J., Myers G. B. Am. J. med. Sci., 1952, v. 224, p. 135.
Kagawa C. M. et al. Science, 1957, v. 126, p. 1015.
Karelitz S. Ped. Clin. N. Amer., 1956, v. 3, p. 137.
Karelitz S., Schick B. Am. J. Dis. Child., 1931, v. 42, p. 784.
Kelley V. C. Adrenal function in infants and children. New York — London, 1956.
Kerpel-Fronius E. Kinderheilk., 1935, Bd 57, S. 489.
Kerpel-Fronius E. Mschr. Kinderheilk., 1940, Bd 81, S. 294.
Kerpel-Fronius E. В кн.: Ergenisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Berlin, 1942, S. 919.
Kerpel-Fronius E. Kinderärzte. Prax., 1957, Sonderheft 1—10.
Kerpel-Fronius E. Pathologie und Klinik des Salz- und Wassekhaushaltes. Budapest, 1959.

Kerpel-Fronius E. Acta med. Acad. Sc. Hungarie, 1963, Suppl. 10, v. 71.
Kerpel-Fronius E., Vönöczky J. Ann. paediat. fenniae, 1957, v. 3, p. 403.
Kerpel-Fronius E., Varga F., Kun K. Arch. Dis. Childh., 1950, v. 25, p. 156.
Kerpel-Fronius E., Varga F., Vönöczky J., Kun K. Helv. paediat. Acta, 1951, v. 6, S. 377.
Kiss P. Arch. Kinderheilk., 1942, Bd 125, S. 124.
Klein R., Fortunato Y., Papadatos C. J. clin. Invest., 1954, v. 33, p. 35.
Klein R., Rovnanek A. В кн.: Adrenal function in infants and children. New York — London, 1956.
Kleinschmidt. В кн.: Ergebn. inn. Med. Berlin, 1960, Bd. 14, S. 239.
Klinke K. Dtsch. med. Wschr., 1957, Bd 82, S. 1593.
Klinke K. Kinderärzte Prax., 1958, Bd 26, i. S. 498.
Kölitz E., Zeisel H. Zschr. Kinderheilk., 1953, Bd. 73, S. 389.
Kooh S. W., Metcoff I. J. Pediat., 1963, v. 62, p. 107.
Kovach St., Varbiro B. Acta med. Acad. Hung., 1951, v. 2, p. 333.
Kühns K., Weber H. В кн.: Ergebn. inn. Med. Berlin, 1958, Bd. 10, S. 186.
Laragh J. H. J. clin. Invest., 1954, v. 33, p. 807.
Laroche C. Therapeutiques recentes (2 serie), 1956.
Laroche C., Hazard J. Sem. Hôp., 1954, v. 30, p. 3668.
Levesque J. Traitment des diarrhees du nourrisson. Paris, 1955.
Loeb R. F., Atchley D. W., Benedict E. M., Leland J. J. exp. Med., 1933, v. 57, p. 775.
Luetscher J. A. Arch. intern. Med., 1955, v. 95, p. 380.
Luetscher J. A. В кн.: Adrenal function in infants and children. New York — London, 1956.
Luetscher J. A., Johnson B. B. J. clin. Invest., 1954, v. 33, p. 1441.
Malamos B., Moiras K., Levis G. Münch. med. Wschr., 1960, Bd. 102, S. 827.
Marriott H. L. Brit. med. J., 1947, v. 1, N 4493.
Mason H. L., Myers C. S., Kendall E. C. J. biol. Chem., 1936, v. 114, p. 613.
McCance R. A., Widdowson E. M. Acta paediat., 1960, v. 49, p. 409.
McKim M. W. Mschr. Kinderheilk., 1923, Bd. 25, S. 426.
Marquezy R. A., Debray P. Presse méd., 1954, v. 62, p. 787.
Merrill J. P. J. clin. Invest., 1946, v. 25, p. 389.
Merriil J. P. Arch. intern. Med., 1958, v. 102, p. 891.
Metcoff Y. Ped. clin. North Amer., 1959, v. 6, p. 43.
Metcoff Y., Janeway Ch. A. J. Pediat., 1961, v. 58, p. 640.
Metcoff Y. et al. J. clin. Invest., 1954, v. 33, p. 665.
Mocotoff R., Ross G., Leiter L. J. clin. Invest., 1948. v. 27, p. 1.
Moro E. В кн.: M. Pfaundler, A. Schlossmann, Handbuch der Kinder-Heilkunde. Berlin, 1910.
Müller A., Gautier A. Helv. paediat. Acta, 1958, v. 13, p. 1.

Mussa G. C. Minerva pediat., 1961, v. 13, p. 359.
Mussa G. C., Pavesio D. Minerva pediat., 1964, v. 16, p. 5.
Newman E. V., Gilman A., Philips F. S. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1946, v. 79, p. 229.
Noack M. Kinderärztl. Prax., 1954, Bd 22, S. 539.
Oliver W. I., Graham B. D., Wilson J. L., Arbor J. J. A. M. A., 1958, v. 167, p. 1211.
Patane E., Saggiorno G. B., Melchiorri C. Arch. ital. Pediat., 1959, v. 201, p. 3.
Peterson R. В кн.: Recent progress in hormone research. New York, 1959, v. 15, p. 231.
Polaček E. Parenteralfussigkeitstherapie im Kindersalter. Theorie und Praxis. Basel — New York, 1950.
Polaček E. Pediat. Listy., 1954, v. 9, p. 67.
Polaček E. et al. Z. Kinderheilk., 1954, Bd 9, S. 285.
Polaček E. В кн.: Moderne probleme der Pädiatrie. Basel— New York, 1954, v. 1, p. 217.
Polaček E. Rehydratation bei Kindern. Berlin, 1959.
Polaček E., Homolka I. Čas. Lék. ces., 1951, v. 90, p. 198.
Polaček E., Polanska M. Čsl. Pediatr., 1962, v. 1, p. 1.
Polonovski Cl., Colin J. Explorations biologique en pèdiatrie. Paris, 1963.
Poluch A. Kinderärztl. Prax., 1956, Bd 24, S. 241.
Popjak G., McCarthy E. F. Biochem. J., 1946, v. 40, p. 789.
Possenti B. Minerva pediat., 1958, v. 10, p. 1135.
Prader A., Rossi E. Helv. paediat. Acta, 1949, v. 4, p. 482.
Pratt E. L. Ped. clin. North Amer., 1955, febr. p. 317.
Pratt E. L. Am. J. clin. Nutr., 1957, v. 5, p. 555.
Quilligan J. J., Turkel H. Am. J. Dis. Child., 1946, v. 71, p. 457.
Rapoport S. M. Medizinische Biochemie. Berlin., 1962.
Rapoport S. M., Dodd K., Clark M., Syllm I. Am. J. Dis. Child., 1947, v. 73, p. 4.
Ratschew L., Statewa St., Antowa W., Todorow I., Popow K. Kinder. Praxis, 1957, Sonderheft, 43—54.
Reilly L. Rev. med. de la Suisse romande, 1956, v. 76, p. 833.
Reilly J., Rivalier E., Compagnon A., Friedemann E., Pham H. C., Buit H. Ann. Med., 1936, v. 39, p. 161.
Reimold E., Gaigalat H. D., Rodeck H. Kinder. Praxis, 1960, Bd 28, S. 112.
Reubi F. Helv. med. Acta, 1950, Suppl. 26.
Robinson J. R. Physiol. rev., 1960, v. 40, p. 112.
Robinson P. Ann. paediat., 1939, v. 153, p. 157.
Rodeck H. Z. Kinderheilk., 1957, Bd 80, S. 421.
Rodeck H. Mschr. Kinderheilk., 1958, Bd 106, S. 87.
Rodeck H. Hippokrates, 1963, Bd 34, S. 85.
Rössler M., Polacek E. Pediatricek listy, 1954, v. 9, p. 130.
Rosenkranz. A. Wien. klin. Wschr., 1959, Bd 16, S. 282.
Rubin M. I., Thomson H. G., Braveman W. A., Luckey E. H. Ann. intern. Med., 1955, v. 42, p. 358.

Rubin M. I., Calcagno P. L., Ruben R. I. J. Pediat., 1961, v. 59, p. 848.
Rumler W. Kinder. Praxis, 1964, Bd 32, S. 367.
Sandblom Ph. Acta paediat., 1948, v. 35, p. 160.
Sandrucci M. G., Mussa G. C. Minerva pediat., 1960, v. 12, p. 1255.
Sarre H. Med. Klin., 1961, Bd 56, S. 594.
Sarre H., Rother K. Internist, 1962, v. 3, p. 645.
Sayers G., White A., Long C. J. biol. Chem., 1943, v. 149, p. 425.
Schade H. В кн.: Ergebnisse inneren Medizin und Kinderheilkunde. Berlin, 1927, Bd 32, S. 427.
(Schade H.) Шаде Г. Физическая химия во внутренней медицине. Пер. с нем. Л., 1930.
Schmör J. Wien. med. Wschr., 1962, Bd 112, S. 755.
Schöffer H., Becker G. Z. ges. inn. Med., 1961, Bd 16, S. 289.
Schreiter G. Dtsch. Gesundhwes., 1961, Bd 16, S. 761.
Schreiter G. Z. ges. inn. Med., 1961, Bd. 16, S. 1.
Schwartz J., Bloch R. Ann. Endocr., 1963, v. 25, p. 113.
Selye H. The story of the adaptation syndrome. Montreal, 1952.
(Selye H.) Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. Пер. с англ. М., 1960.
Sereni F., Sereni L. P., De Ritis L. Minerva pediat., 1962, v. 14, p. 72.
Sharrer E., Sharrer B. В кн.: Recent progr. in hormone research. New York, 1954, v. 10, p. 183.
Shigeta M. Acta paediat. Jap., 1961, v. 65, p. 694.
Silber R. H., Porter C. C. J. biol. Chem., 1954, b. 210, p. 923.
Silber R. H., Busch R. D., Oslapas R. Clin. Chem., 1958, v. 4, p. 275.
Singer B., Wener Y. Am. Heart J., 1953, v. 45, p. 795.
Smith H. The Kidney structure and function in health and disease. New York, 1951.
Smith H. Am. J. Med., 1957, v. 23, p. 623.
Soffer L. et al. The human adrenal gland. Philadelphia, 1961.
Souchon F. Kinderärztl. Praxis, 1959, Bd 27, S. 82.
Stalder G. R., Schmid R., Gerstner J. Dtsch. med. Wschr., 1960, Bd. 85, S. 1641.
Statland H. Fluid and electrolytes in practice. Philadelphia — Montreal, 1957.
Stenger K. Mschr. Kinderheilk., 1956, Bd 104, S. 259.
Stickler G. B., Hayles A. B. Am. J. Dis. Child., 1957, v. 93, p. 140.
Strengers Th., Maas J., Rottinghuis H., Fehmers G. A. Acta paediat., 1954, v. 43, p. 342.
Sweat M. L. Anal. Chem., 1954, v. 26, p. 773.
Swingle W. W. Maxwell R., Ben M., Barker C., Lebrie S. J., Eisler M. Endocrinology, 1954, v. 55, p. 813.
(Szent-György A.) Сент-Дьердьи А. В кн.: Достижения кардиологии. Пер. с англ. М., 1959, стр. 20.
Talbot N. B. et al. New Engl. J. Med., 1957, v. 256, p. 1080.
Talso P. J., Spafford N., Blaw M. J. Lab. clin. Med., 1953, v. 41, p. 405.

Thorn G. W., Forsham P. H., Hills A. G. J. A. M. A., 1948, v. 137, p. 1005.
van der Vies J. Acta endocr., 1961, v. 38, p. 399.
Varga F. Helv. paediat. Acta, 1955, v. 10, p. 68.
Verney E. Proc. Roy Soc. Biol. Med. London, 1947, v. 35, p. 25.
Warren J. V., Stead E. A. Arch. intern. Med., 1944, v. 73, p. 138.
Weil W. B., Wallace M. M. Pediatrics, 1956, v. 7, p. 171.
Welt L. J. intern. Med., 1952, v. 89, p. 931.
Werner E. Mschr. Kinderheilk., 1958, Bd 106, S. 254.
Williams P. C. Hormones and the kidney. London — New York, 1963.
Zimmerman W. Z. Physiol. Chemie, 1935, Bd 233, S. 257.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕЛЬТИЩЕВ ЮРИЙ ЕВГЕНЬЕВИЧ

Водно-солевой обмен ребенка

Редактор *В. М. Державин*
Техн. редактор *Н. И. Людковская*
Корректор *Т. А. Кузьмина*
Художественный редактор *Ф. К. Мороз*
Переплет художника *Л. С. Эрмана*

Сдано в набор 23/VIII 1966 г. Подписано к печати 4/I 1967 г. Формат бумаги $84\times108^1/_{32}$. 9,63 печ. л. (Бум. тип. № 2), (условных 16,7 л.), 16,46 уч.-изд. л. Тираж 10 000 экз. МН-76.

Издательство «Медицина». Москва, Петроверигский пер., 6/8. Заказ 506. Типография издательства «Звязда». Минск, Ленинский пр., 79. Цена 1 р. 09 к.

1 р. 09 к.

МЕДИЦИНА - 1967


ВОДНО-СОЛЕВОИ ОБМЕН РЕБЕНКА